TOMA NICOLAESCU

IMUNOPATOLOGIA TUBULUI DIGESTIV

EDITURA
ACADEMIEI
REPUBLICII
SOCIALISTE
ROMÂNIA

Dr. doc. TOMA NICOLAESCU

IMUNOPATOLOGIA TUBULUI DIGESTIV

Fiziopatologie • Diagnostic • Tratament

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII SOCIALISTE ROMÂNIA
București, 1984

Scanned with OKEN Scanner

Cuprins

Avertisment în loc de prefaţă 9

Abrevieri 13

Partea I — FIZIOPATOLOGIE

1. **Fiziologia generală a imunităţii** (în colab orare cu dr. Marilena Bordea) 17

1.1. Sistemul imunitar 17
1.1.1. Concepţia de sistem imunitar . 17
1.1.2. Ontogeneza imunitară 18
1.1.3. Componenta celulară — structură şi funcţie 19
1.1.3.1. Linia monocitară 19
1.1.3.2. Linia limfocitară 20
1.1.4. Componenta umorală — structură şi funcţie 23
1.1.4.1. Imunoglobuline — anticorpi . . 23
1.1.4.2. Mediatori moleculari (monokine, limfokine, alţi mediatori). 26
1.1.4.3. Complementul 27
1.1.5. Antigen — antigenitate 27
1.1.5.1. Antigene virale (A, B, NANB) . 28
1.1.5.2. Antigene embrionare (α-fetoproteina şi antigenul carcinoembrionar) 28
1.1.5.3. Autoantigene 29
1.2. Reglarea reacţiei imunitare . . 29
1.2.1. Răspunsul imun celular 30
1.2.1.1. Relaţiile macrofag-limfocit. . . 30
1.2.1.2. Relaţiile limfocitelor T 30
1.2.1.3. Citotoxicitatea mediată celular . 31
1.2.2. Răspunsul imun umoral . . . 31
1.2.2.1. Funcţiile plasmocitului 32
1.2.2.2. Raportul antigen-anticorp . . 32
1.2.2.3. Intervenţia complementului . . 32
1.2.3. Modularea răspunsului imun . 33

2. **Componenta digestivă a sistemului imunitar** 37

2.1. Intestinul, organ imunitar . . 37
2.1.1. Formaţiunile limfoide 37
2.1.2. Secreţia imunoglobulinelor . . 38
2.1.3. Bariera imunitară enterală . . 38
2.2. Ficatul, organ imunitar 39
2.2.1. Epurarea de antigene şi complexe imune 39
2.2.2. Secreţia şi recircularea imunoglobulinelor 39

3. **Fiziopatologia generală a imunităţii** 41

3.1. Imunodeficienţa 41
3.1.1. Imunodeficienţa celulară . . . 41
3.1.1.1. Imunodeficienţa limfocitelor T . 42
3.1.1.2. Imunodeficienţa limfocitelor B . 43
3.1.1.3. Imunodeficienţa macrofagului . 43
3.1.2. Imunodeficienţa umorală . . . 44
3.1.2.1. Deficienţa în imunoglobuline . 44
3.1.2.2. Deficienţa complementului. . . 44
3.2. Imunoagresiunea 45
3.2.1. Imunoagresiunea umorală . . 45
3.2.1.1. Anticorpogeneza 46
3.2.1.2. Imunoagresiunea prin complexe imune 46
3.2.2. Imunoagresiunea celulară . . . 47
3.2.2.1. Imunoagresiunea celulară directă 48
3.2.2.2. Imunoagresiunea celulară mediată de anticorpi 48
3.3. Demodularea răspunsului imunitar 49
3.3.1. Locurile de intervenţie 49
3.3.1.1. Limfocitul T 49
3.3.1.2. Limfocitul B 50
3.3.2. Factorii de intervenţie 50
3.3.2.1. Determinismul genetic al demodulării imune 50
3.3.2.2. Factorii plasmatici 51
3.3.2.3. Factorii determinanţi exogeni . 51
3.3.2.4. Factorii nutriţionali 52

4. **Fiziopatologia imunitară digestivă** 53

4.1. Modificările imunitare digestive primare 53
4.1.1. Proliferarea celulară 53
4.1.1.1. Celule citolitice 53
4.1.1.2. Plasmocite 53
4.1.1.3. Macrofage 54
4.1.2. Modificarea raportului limfocitar (în sînge şi în ţesuturi) . . . 54

Scanned with OKEN Scanner

4.1.3. Alterarea anticorpogenezei (în sînge și în țesuturi) 54
4.2. Mecanismul imunitar de cronicizare 54
4.2.1. Distrofia parenchimului 55
4.2.1.1. Autoantigenele 55
4.2.1.2. Heteroantigenele 56
4.2.2. Activarea mezenchimului . . . 56
4.2.3. Autoîntreținerea procesului (imunodeficiența și imunoagresiunea) 57
4.3. Modificări imunitare digestive secundare 57
4.3.1. Tubul digestiv în hiperplaziile sistemice 57
4.3.2. Tubul digestiv în imunodeficiența sistemică 58

5. Mijloace generale de investigație și intervenție 59

5.1. Principii de explorare 59
5.1.1. Abordarea mai multor linii imunitare 59
5.1.1.1. Răspunsul imun celular 59
5.1.1.2. Răspunsul imun umoral 60
5.1.1.3. Markerii factorilor etiopatogenici 60
5.1.2. Abordarea mai multor laturi ale procesului imunopatologic (morfologică, funcțională, biochimică, clinică) 60
5.1.3. Repetarea periodică a investigațiilor (preterapeutic, intraterapeutic, postterapeutic) 61
5.1.4. Sinteza 62
5.2. Factori de intervenție (corectare terapeutică) 63
5.2.1. Intervenția imunotropă 63
5.2.2. Intervenția organotropă 63

Partea a II-a — DIAGNOSTIC

6. Simptome și semne clinice în imunopatologia digestivă 67

6.1. Simptome și semne generale nespecifice 67
6.1.1. Astenia fizică și psihică 67
6.1.2. Scăderea în greutate 67
6.1.3. Febra 68
6.2. Simptome și semne specifice imunitare 68
6.2.1. Modificările cutanate 68
6.2.2. Splenomegalia 68
6.2.3. Sindromul hemoragic 68
6.3. Simptome și semne clinice specific digestive 68
6.3.1. Sindromul dispeptic 68
6.3.2. Durerea abdominală 68
6.3.3. Diareea 69
6.3.4. Denutriția 69
6.3.5. Icterul 69
6.3.6. Modificările ficatului 69

7. Investigația paraclinică în imunopatologia digestivă (în colaborare cu dr. Marilena Bordea) 70

7.1. Răspunsul imun celular . . . 70
7.1.1. Detectarea subpopulațiilor limfocitare 70
7.1.1.1. Tehnica rozetei 70
7.1.1.2. Seruri monospecifice 72
7.1.2. Transformarea blastică a limfocitelor 72
7.1.3. Inhibiția migrării celulelor (leucocite, macrofage) 73
7.1.4. Teste cutanate 74
7.1.5. Alte teste 74
7.2. Răspunsul imun umoral . . . 75
7.2.1. Electroforegrama proteinelor serice 75
7.2.2. Imunoglobulinele serice . . . 76
7.2.3. Autoanticorpi 76
7.2.3.1. Anticorpi antialbumină polimerizată 76
7.2.3.2. Anticorpi antinucleari 77
7.2.3.3. Anticorpi antimitocondriali . . 77
7.2.3.4. Anticorpi microzomali hepatorenali 77
7.2.3.5. Anticorpi antiimunoglobulinici . 77
7.2.3.6. Anticorpi antimușchi neted . . 78
7.2.3.7. Alți autoanticorpi 78
7.2.4. Complementul 78
7.2.5. Detectarea complexelor imune circulante 79
7.3. Antigenele și markerii virali . 79
7.3.1. Antigene 79
7.3.1.1. α-fetoproteina 79
7.3.1.2. Antigenul carcinoembrionar . . 80
7.3.1.3. Hialinul hepatic 80
7.3.1.4. Proteina specifică hepatică . . 80
7.3.2. Markeri virali 80
7.4. Tabloul hematologic 81
7.4.1. Hemograma completă 81
7.4.2. Viteza de sedimentare a eritrocitelor 81
7.5. Funcția secretorie digestivă . . 82
7.5.1. Secreția gastrică acidă 82
7.5.2. Secreția factorului intrinsec . 82
7.5.3. Secreția enzimatică 82
7.5.4. Secreția intestinală a proteinelor 83
7.6. Absorbția intestinală 83
7.6.1. Examenul coprologic 83
7.6.2. Absorbția lipidelor 84
7.6.3. Absorbția glucidelor 84
7.7. Funcționalitatea hepatică . . . 85
7.7.1. Sinteze (albumine, proteine, colesterol, β-lipoproteine, protrombină) 85
7.7.2. Conjugare și transfer 86
7.7.3. Enzime 86
7.8. Puncția-biopsie hepatică 87

Scanned with OKEN Scanner

7.9. Endoscopia şi endobiopsia gastrointestinală 88
7.9.1. Endoscopia şi endobiopsia gastrică 88
7.9.2. Endoscopia şi endobiopsia intestinală 88
7.9.3. Endoscopia şi endobiopsia colonului 89
7.10. Imagistica digestivă 89
7.10.1. Investigaţia radiologică . . . 89
7.10.2. Scintigrafia hepato-splenică . 90
7.10.3. Explorarea ecografică hepato-splenică 90

8. Diagnosticul hepatopatiilor cronice 91

8.1. Markerii agenţilor etiologici . 91
8.1.1. Virusul B 92
8.1.1.1. AgHBs — AcHBs 92
8.1.1.2. AgHBc—AcHBc 93
8.1.1.3. AgHBe—AcHBe 93
8.1.2. Virusul NANB 93
8.1.3. Hialinul hepatic 95
8.1.4. Antigene embrionare 95
8.1.4.1. α-fetoproteina 96
8.1.4.2. Antigenul carcinoembrionar . 96
8.2. Modificări ale reacţiei imune evidenţiabile în sînge 96
8.2.1. Gamaglobulinemie—imunoagresiune 97
8.2.1.1. Imunoglobulinele 97
8.2.1.2. Autoanticorpii 98
8.2.1.3. Complexele imune, complementul 101
8.2.2. Echilibrul limfocitar 102
8.2.2.1. Testul rozetei E 102
8.2.2.2. Testul anticorpilor monoclonali 102
8.2.2.3. Testul transformării blastice 102
8.2.2.4. Intradermoreacţia 104
8.3. Modificări ale reacţiei imune evidenţiabile în ficat 104
8.3.1. Infiltratul limfoplasmocitar . 105
8.3.1.1. Limfocitul T 105
8.3.1.2. Limfocitul B — plasmocitul . . 105
8.3.1.3. Celula Kupffer 105
8.3.2. Antigene şi anticorpi (virali, hialini, biliari) 106
8.3.3. Necroza parcelară progresivă . 107
8.4. Alterări secundare ale funcţionalităţii hepatice 107
8.4.1. Reducerea sintezelor 108
8.4.2. Reducerea funcţiei de transfer 108
8.4.3. Modificările enzimatice . . . 108
8.4.4. Alterările hemodinamice portosistemice. 109
8.5. Dinamica factorilor imunitari în evoluţia procesului de cronicizare 109
8.5.1. Dinamica răspunsului imun umoral 109
8.5.2. Dinamica răspunsului imun celular 110
8.5.3. Demodularea imunitară şi cronicizarea 111
8.6. Integrarea în diagnostic . . . 112
8.6.1. Corelaţiile imunofuncţionale . 112
8.6.2. Corelaţiile imunostructurale . . 112
8.6.3. Corelaţiile imunoclinice 113

9. Diagnosticul gastroenteropatiilor cronice imunitare 114

9.1. Gastrita cronică atrofică cu şi fără anemie Biermer 114
9.1.1. Producerea, evidenţierea şi intervenţia anticorpilor anticelulari 114
9.1.2. Alterarea structurilor şi funcţionalităţii secretorii gastrice . . 115
9.2. Enteropatia glutenică 116
9.2.1. Glutenul, factor provocator al reacţiei imunitare 117
9.2.1.1. Antigenicitatea glutenului . . 117
9.2.1.2. Imunoglobulinele serice şi intestinale 117
9.2.1.3. Anticorpii antigluten 117
9.2.1.4. Complexele imune 118
9.2.1.5. Răspunsul imun celular . . . 118
9.2.2. Malabsorbţia secundară . . . 118
9.2.2.1. Substratul structural 118
9.2.2.2. Complexitatea malabsorbţiei . 118
9.2.2.3. Investigaţiile pentru diagnosticul enteropatiei glutenice şi al complicaţiilor sale 119

10. Diagnosticul colitelor cronice nespecifice 120

10.1. Modificările reacţiei imune . . 120
10.1.1. Antigene, anticorpi şi complexe imune 120
10.1.2. Subpopulaţiile limfocitare . . 121
10.2. Caracterele colitei ulceroase . . 123
10.2.1. Modificările histologice 123
10.2.2. Aspectele endoscopice şi radiologice 124
10.2.3. Tabloul clinic 125
10.3. Caracterele enterocolitei granulomatoase (Crohn) 125
10.3.1. Modificările histologice 125
10.3.2. Aspectele endoscopice şi radiologice 126
10.3.3. Tabloul clinic 127

11. Diagnosticul enteropatiilor imunitare sistemice 128

11.1. Deficienţa enteropatică a imunoglobulinelor 128
11.1.1. Hipogamaglobulinemia 128
11.1.2. Sindromul de malabsorbţie . . 129
11.2. Boala lanţurilor grele α . . . 129
11.2.1. Imunoglobulina patologică . . 129
11.2.2. Leziunea intestinală 130
11.2.3. Tabloul clinic 130

Scanned with OKEN Scanner

Partea a III-a — TRATAMENT

12. **Remodularea terapeutică a reacției imune patologice** 133
12.1. Neutralizarea factorilor declanșatori și de întreținere 134
12.1.1. Virulicide (biologice, chimice) 134
12.1.2. Antibacteriene (sulfamide, antibiotice, metronidazol) 135
12.1.3. Dieta de omitere 135
12.1.4. Excluderea chirurgicală a focarelor 135
12.2. Stimularea liniei imune deficiente 135
12.2.1. Levamisolul 136
12.2.2. Factorul de transfer 136
12.2.3. Interleukina 2 136
12.2.4. Hidantoina 136
12.3. Imunodepresia 136
12.3.1. Prednisonul 136
12.3.2. Azatioprina 137
12.3.3. Antimitoticele 138
12.3.4. Tratamentul imunodepresiv mixt (asocieri). 139

13. **Integrarea terapeutică** . . . 140
13.1. Terapia de susținere 140
13.1.1. Echilibrarea nutrițională . . . 140
13.1.2. Echilibrarea hidroelectrolitică . 140
13.1.3. Vitaminoterapia 141
13.2. Terapia digestivă funcțională . 141
13.2.1. Substituirea enzimatică . . . 141
13.2.2. Excluderea factorilor alimentari nocivi 141
13.2.3. Compensarea deperdițiilor intestinale 141
13.2.4. Echilibrarea hipermotilității intestinale 142
13.2.5. Echilibrarea florei intestinale . 142
13.2.6. Combaterea autointoxicațiilor . 142
13.3. Terapia chirurgicală 142

14. **Tratamentul hepatopatiilor cronice active** 143
14.1. Prednisonul 143
14.1.1. Acțiunea prednisonului (imunotropă, antiinflamatoare, hormonală, metabolică) 143
14.1.2. Indicații și contraindicații . . 144
14.1.3. Posologia prednisonului (doze, durată, control) 144
14.1.4. Efectele prednisonoterapiei. . . 145
14.1.5. Eșecuri și complicații 146
14.2. Azatioprina 146
14.2.1. Acțiunea azatioprinei (imunotropă, antiinflamatoare) 146
14.2.2. Indicații și contraindicații 147
14.2.3. Posologia azatioprinei (doze durată, control) 147
14.2.4. Efectele azatioprinei (inițiale, tardive) 147
14.2.5. Eșecuri și complicații 147
14.3. Prednison + azatioprină . . . 148
14.3.1. Avantaje, indicații 148
14.3.2. Posologie 148
14.3.3. Eficiență 149
14.4. Levamisolul 149
14.5. Factorul de transfer 149
14.6. Interferonul 149
14.7. Adeninarabinozidul 149

15. **Tratamentul gastritelor cronice atrofice** 151
15.1. Tratamentul imunotrop . . . 151
15.2. Tratamentul substitutiv . . . 151
15.2.1. Acid clorhidric, pepsină . . . 151
15.2.2. Cobalamină 152

16. **Tratamentul enteropatiei glutenice** 153
16.1. Tratamentul de excludere . . 153
16.2. Prednisonoterapia 153
16.3. Terapia antiinfecțioasă . . . 154
16.4. Reechilibrarea nutrițională . . 154

17. **Tratamentul colitelor cronice nespecifice** 155
17.1. Motivarea terapiei 155
17.2. Tratamentul imunotrop . . . 156
17.2.1. Cortizonicele 156
17.2.2. Azatioprina 156
17.2.3. Levamisolul 157
17.3. Tratamentul antiinfecțios. . . 157
17.3.1. Salazopirina 157
17.3.2. Metronidazolul 157
17.4. Tratamentul mixt 158
17.4.1. Prednison-salazopirină 158
17.4.2. Prednison-azatioprină 158
17.5. Tratamentul dietetic 158
17.6. Tratamentul chirurgical . . . 159

18. **Tactica generală terapeutică** . 160
18.1. Ponderea componentei imune în terapeutică 160
18.2. Complexarea terapeutică . . 161
18.3. Posologia 162
18.4. Durata tratamentului 162
18.5. Raportul risc-beneficiu . . . 163

Bibliografie selectivă 164

Summary 171

Contents 172

Scanned with OKEN Scanner

Avertisment în loc de prefață

Suprafața foarte întinsă a tubului digestiv și reînnoirea extrem de rapidă a epiteliului său demonstrează pregnant marele volum al activităților sale, relațiile cu mediul extern în primul rînd. Suprafața de contact a mucoaselor, varietatea și intensitatea schimburilor pe care acestea le realizează sînt cu mult mai mari decît cele ale tegumentelor și mucoaselor nedigestive la un loc. Numai jocul apei și al electroliților este de aproximativ opt litri în 24 de ore. Numărul speciilor bacteriene care populează lumenul digestiv, prelungire a mediului extern, depășește cinci sute. Acestea sînt numai cîteva din achizițiile recente în gastroenterologie, ce conferă aparatului digestiv roluri esențiale în menținerea homeostaziei organismului. Mai mult, tubul digestiv a fost nevoit să-și organizeze un al doilea „zid de apărare" și schimb, fiind înzestrat cu un sistem port; numai complexul diencefalo-hipofizar mai este dotat cu un astfel de sistem.

În aceste condiții morfofuncționale, nu este de mirare cît de mare apare astăzi ponderea aparatului digestiv în sistemul imunitar de apărare a organismului. Subliniem „sistemul imunitar", pentru că multitudinea cunoștințelor intrate în ultimii ani în patrimoniul biologiei și medicinei, în domeniul imunologiei au schimbat complet optica fiziologiei imunității, generînd conceptul de sistem și au dezvoltat înțelegerea patologiei atît imunitare, cît și digestive. Deci, ponderea mecanismelor imunitare a crescut mult în imunopatologia digestivă, în general, și în patogenia cronicizării bolilor digestive, în special. Este un exemplu elocvent de influențare reciprocă a două discipline. Nu se mai poate gîndi în gastroenterologie și în consecință nu se mai poate acționa eficient în diagnostic și tratament fără o stăpînire corectă a fiziologiei și fiziopatologiei moderne imunitare. Este un punct de vedere care se impune din ce în ce mai mult.

Fără îndoială, atunci cînd se realizează o dezvoltare impetuoasă a unui domeniu, apare pe de o parte tendința de a sistematiza — și a sistematiza înseamnă a simplifica noianul de cunoștințe — și pe de alta de a vedea totul prin prisma recentelor descoperiri și concepte. Prea rapida „universalizare" poate duce însă la discreditare și eșec. Pendulul comportamental în cunoaștere are însă amplitudini reglabile printr-un spirit critic constructiv. În imunopatologia digestivă ne aflăm astăzi într-o etapă de maximă efervescență. După îndelungata așteptare a înțelegerii fiziopatologiei bolilor cronice digestive — gastrite, enterite, colite, hepatite — și introducerea a numeroase formule terapeutice cu rezultate îndoielnice, încercăm astăzi să potrivim cheia imu-

Scanned with OKEN Scanner

nitară atît în interpretare, cît și în intervenție. Și nu fără rezultate, dar și decepții. Este și firesc : operăm cu un sistem cu destule neclarități, asupra unui aparat complex, de abia înțeles. Apelăm deseori la experimentul animal pentru a-l traduce apoi la om, întreprindem cercetări clinice necunoscînd suficient servituțile acestora. Întîmpinăm greutăți în stabilirea fiabilității tehnicilor și în compararea rezultatelor, sîntem supuși valurilor de entuziasm și scepticism. Și totuși trebuie să ne formulăm puncte de vedere, chiar dacă unele dintre ele vor fi supuse restructurării.

Cititorul are tot dreptul să se întrebe după parcurgerea acestui avertisment dacă mai este cazul să înceapă lectura cărții, cu atît mai mult cu cît a remarcat în schița cuprinsului trei părți : fiziopatologie, diagnostic, tratament. Sperăm totuși că se va încumeta, gîndind că își va putea reconsidera punctul de vedere și își va ratina instrumentul de intervenție, sau cel puțin va putea da o replică tăioasă unor cutezanțe.

Cutezanța principală este de a demonstra și susține existența unui numitor comun — imunoagresiunea — în fiziopatologia unor procese digestive cronice variate : hepatite active, gastrite atrofice, enterite atrofice, colite ulceroase sau granulomatoase. Imunoagresiunea asupra epiteliului digestiv, exprimată histologic, imunologic și funcțional, este însă secundară imunodeficienței cu care formează un cuplu dialectic. Ambele sînt expresia demodulării răspunsului imun în urma unor intervenții din afară (agenți infecțioși și toxici) sau/și dinăuntru (factori genetici). Lanțul patogenic pare simplist, dar nu e deloc simplu. Predispoziția genetică a individului la o activitate deficientă a limfocitului T supresor este pusă în valoare de un factor de mediu ; răspunsul imun la acesta din urmă, atît umoral (anticorpogeneză), cît și celular (citoliză), se dezvoltă fără oprire (imunoagresiune) ; feed-back-ul represor nu funcționează suficient. Mai mult, sub acțiunea agenților etiologici, celula epitelială eliberează fragmente (self), amplificînd anticorpogeneza (autoanticorpi) și mijlocind agresiunea celulelor citolitice. Se închid cercuri vicioase, adevărate circuite reverberante ; procesul se cronicizează, autoîntreținîndu-se. La fiecare segment digestiv afectat, la fiecare afecțiune menționată sînt aduse mărturii din experiența personală și a altora ; ele completează mai mult sau mai puțin schema demodulării (nu s-a făcut însă din schemă un pat al lui Procust !).

Cutezanță, în continuare, a fost de a trece de la concepție din nou la fapte ; de data aceasta, la elaborarea diagnosticului și formularea tratamentului. Am schimbat ordinea clasică a argumentelor și profitînd de progresul investigației clinice, histologice și imunologice și de gîndirea fiziopatologică restructurată, le-am grupat de o manieră deosebită. Bineînțeles că in toate bolile abordate am înmănuncheat elementele imunitare cu cele digestive în scopul obținerii unui diagnostic clinic, funcțional și morfologic pe forme, etape evolutive și grade de intensitate. Desigur, intervenția terapeutică imunotropă și de compensare funcțională digestivă și nutrițională s-a inserat ca un corolar, dar și ca o încercare. Eficiența tratamentului justifică concepția și demersul.

În acest sens, în realizarea unei cărți despre imunopatologia digestivă — instrument teoretic și practic — singularitatea a fost numai a baghetei și a discursului final, redac-

Scanned with OKEN Scanner

tarea; elaborarea însă a solidarizat o mulțime de autori, pe o lungă perioadă de vreme, aproape două decenii. În Institutul de fiziologie normală și patologică „D. Danielopolu" clinicieni competenți și perseverenți au investigat și tratat bolnavii în clinică și ambulator; morfologi de seamă au prelucrat și interpretat judicios materialul recoltat, imunologi deosebiți au cercetat cu migală și înaltă tehnicitate, biochimiști și enzimologi au abordat cu acurateță latura funcțională. Cîteva mii de cazuri, dintre care în jur de o mie au fost observate și investigate periodic, au putut fi astfel reflectate în fișe speciale și au stat la baza numeroaselor comunicări și articole, dintre care numai o mică parte apar nominal în bibliografie. Numărul autorilor de fapt este mare, dar competența lor cunoscută și recunoscută face ca citarea numelor lor aici să fie de prisos.

Ne-am bucurat de valoroasa colaborare internațională atît prin tehnici și materiale, cît mai ales prin aportul informațional amplu și la zi și îndeosebi prin confruntarea din cadrul congreselor mondiale și europene de gastroenterologie și hepatologie.

AUTORUL

Scanned with OKEN Scanner

Abrevieri

Ac	= anticorp
AcC	= Ac anticitoplasmatic
AcHB(s, c, e)	= anticorp anti-HB (s, c, e)
AcHH	= Ac antihialin hepatic
AcLSP	= Ac anti-LSP
AcMN	= Ac antimuşchi neted
AcM	= Ac antimitocondrial
AcN	= Ac antinuclear
ACE	= antigen carinoembrionar
AFP	= α-fetoproteină
Ag	= antigen
AgHA	= Ag al virusului hepatitei A
AgHBc	= Ag prezent în centrul virusului hepatitei B
AgHBe	= Ag prezent în interiorul virusului hepatitei B
AgHBs	= Ag de suprafaţă al virusului hepatitei B
AgNANB	= antigen (e) al virusurilor non A non B
BC	= boală Crohn
C	= complement
CCN	= colită cronică nespecifică
CHA	= ciroză hepatică activă
CHI	= ciroză hepatică inactivă
ConA	= concanavalină A
CS	= component secretor
CU	= colită ulceroasă
E	= simbol pentru eritrocit
EA	= complexul eritrocit-anticorp
EAC	= complexul eritrocit-anticorp-complement
EG	= enteropatie glutenică
EIA	= ELISA = enzim-imunoanaliză (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay)
GGTP	— γ-glutamintranspeptidază
GCA	= gastrită cronică atrofică
HH	= hialin hepatic
HCA	= hepatită cronică activă
HLA	= antigen major de histocompatibilitate la om
HCP	= hepatită cronică persistentă
HVA	= hepatită virală acută
ID	= imunodifuzie
IF	= imunofluorescenţă
IEM	= imunoelectronomicroscopie
Ig	= imunoglobuline
IgA	= imunoglobulină A
IgD	= imunoglobulină D
IgE	= imunoglobulină E
IgG	= imunoglobulină G
IgM	= imunoglobulină M
IMC	= inhibiţia migrării celulelor (macrofage, leucocite)
L	= limfocit
LB	= limfocit B
LED	= lupus eritematos diseminat
LSP	= antigen membranal hepatic (liver specific protein)
LAF	= lymphocyte activator factor
LT	= limfocit T
M	= macrofag
PBH	= puncţie-biopsie hepatică
PHA	= fitohemaglutinină
PWM	= mitogen din *Phytolacca americana* (pokeweed mitogen)
RIA	= radioimunoanaliză
SHF	= solubil helper factor
PL	= plasmocit
TBL	= transformare blastică a limfocitelor
T_c	= LT citolitic — citotoxic — efector
T_h	= LT ajutător (helper)
T_s	= LT supresor
TGP—TGO	= transaminaze serice
VHA	= virusul hepatitei A
VHB	= virusul hepatitei B
VHNANB	= virusul hepatitelor NANB

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Partea I

FIZIOPATOLOGIE

1. Fiziologia generală a imunității

1.1. Sistemul imunitar

Fiziologia imunității a căpătat un nou conținut în ultimele două decenii prin intervenția convergentă a specialităților din diferite discipline — medicină, biologie, genetică, fizică, chimie ș. a. — și a aportului celor mai rafinate tehnici. Investigarea perseverentă a diferitelor entități patologice a favorizat dezvoltarea fiziologiei, care la rîndu-i a dat cheia înțelegerii mecanismelor de producere a bolilor imune. De la privirea simplistă a fagocitozei și anticorpogenezei ca mecanisme de apărare s-a ajuns astăzi la concepția de sistem imun complex și integrator, cu structură și funcții bine definite, cu mecanisme de reglare în bună măsură cunoscute. Sistemul imun autoreglat — modularea imună — sancționează diferitele abateri de la configurația normală a self-ului, ca și factorii endogeni sau exogeni care tind să o modifice.

Cunoașterea subpopulațiilor limfocitare, ca și a raporturilor dintre ele, adîncirea structurii și acțiunii componentelor umorale — imunoglobuline, complement, mediatori moleculari — , situarea lor în raporturi mobile în diferite reacții imunitare au îngăduit formularea conceptului de sistem. Jocul complex dintre stimulare și represie, în cadrul răspunsului imun, factorii de intervenție și limitele de variație au evidențiat modularea, ca modalitate de reglare, în fiziologia generală a imunității.

1.1.1. Concepția de sistem imunitar

Orice ființă nu poate exista decît în interiorul planului său de organizare. Organismul are înscris în însăși legea sa informația necesară dezvoltării mecanismelor care îi asigură existența în interiorul schemei sale de construcție și funcționare, care de fapt reprezintă condiția stării de sănătate (147).

Sistemul imun și funcția imunitară realizată de acesta trebuie integrate în schemele funcționale complexe ale organismului, ce contribuie la păstrarea homeostaziei față de influența unor agresiuni cu distribuție largă. Funcționalitatea normală a mecanismelor adaptative de apărare imunologică constituie o condiție sine qua non pentru supraviețuirea organismului. În cazurile în care aceste mecanisme își pierd din exactitate și din finețea de reglare pot apărea stări patologice denumite imunopatii.

În cursul evoluției filogenetice a viețuitoarelor, procesele imune au devenit mai complexe și mai rafinate, pe măsura creșterii gradului de organizare a materiei vii, ca o

Scanned with OKEN Scanner

contribuţie necesară la creşterea duratei de viaţă a noilor specii. Cele două forme de apărare nespecifică prin celule fagocitare şi enzime litice extracelulare, întîlnite la nevertebratele inferioare, devin insuficiente. Apare astfel sistemul limfoid, dotat cu o mare capacitate de discriminare şi de diversificare a citodiferenţierii. Sistemul limfoid devine apt pentru a asigura recunoaşterea propriului de nonpropriu, este dotat cu capacitatea de memorie. Necesitatea diferenţierii unui număr din ce în ce mai mare de macromolecule face ca la nivelul ţesutului limfoid să se dezvolte două componente specifice — compartimentul celular şi cel umoral (65). Cele două categorii de celule — cele antigen reactive de tip T şi celulele producătoare şi secretoare de anticorpi — vor asigura prin mecanisme specifice discriminarea, interceptarea şi distrugerea macromoleculelor, celulelor şi eventual a organismelor purtătoare de informaţie străină, ce au pătruns în organism.

Astfel, celulele T, graţie receptorilor antigen reactivi, vor aborda structurile nonautologe şi prin activitate citotoxică directă sau prin intermediul limfokinelor vor distruge celulele cu informaţie genetică străină, indiferent de proveniența lor (microorganisme, celule transplantate sau tumorale proprii cu antigenicitate modificată).

Anticorpii, prin variabilitatea mare a situsurilor de combinare (segmente adaptative fiecărui antigen), pot recunoaşte diversităţi enorme de structuri nonproprii şi prin fixarea complementului vor duce la liza substratului recunoscut ca străin (65; 147). Aceste două mecanisme de bază se combină intricînd şi activitatea fagocitelor (monocite, macrofage, polimorfonucleare).

1.1.2. Ontogeneza imunitară

Organele limfoide implicate în limfopoeză şi maturarea limfocitelor, ca şi în patologia acestor populaţii celulare sînt alcătuite din organe limfoide centrale, furnizoare de celule susă şi care asigură primele diferenţieri ale limfocitelor în vederea cîştigării competenţei imunologice independent de antigene, şi din organe limfoide periferice, unde se desăvîrşesc diferenţierea şi multiplicarea limfocitelor în prezenţa antigenelor.

Organele limfoide centrale sînt:

— *Timusul*. Se dezvoltă din pungile brahiale III-IV. Populareа lui cu celule precursoare limfoide se face după 8 săptămîni de gestaţie, la început cu elemente din sacul vitelin şi ficatul embrionar şi la urmă din măduva osoasă. Postnatal, timusul primeşte celule susă numai din măduva osoasă. Celulele timice limfocitare, sub influenţa unor stimuli locali şi umorali, proliferează şi trec prin proces de diferenţiere ce duc la maturarea funcţională a lor, limfocite T, trecînd apoi în sîngele circulant şi de aici în ţesuturile limfatice. Limfocitele timusului nu formează anticorpi şi nu se observă limfopoeză timică după stimulări antigenice. La nou născut şi la copil marea majoritate a limfocitelor din timus părăsesc acest organ şi populează anumite zone din organele limfoide periferice: zona centrală a pulpei albe din splină, zona paracorticală sau cortexul profund al ganglionilor limfatici.

— *Bursa lui Fabricius — echivalenţi ai bursei*. La păsări, organele limfoide centrale sînt bine individualizate anatomic: timusul (limfocite T) şi bursa lui Fabricius (limfocite B). La om sînt presupuşi, fără dovezi precise, o serie de echiva-

Scanned with OKEN Scanner

lenţi ai bursei ca fiind surse probabile pentru limfocitele B : structuri limfoide anexe intestinului (amigdale, plăci Payer, apendice).

— *Măduva osoasă hematogenă.* Compartimentul hematopoetic al măduvei este format din precursori şi din toate treptele de maturare ai eritrocitelor, granulocitelor, monocitelor, macromegacariocitelor, limfocitelor. Celulele de tip limfocitar reprezintă 10—20% din totalul celulelor nucleate. Populaţia limfocitară din măduvă este formată din celula limfoidă = celula susă, celule T incomplet dezvoltate şi, în cea mai mare parte, din toate categoriile de limfocite B, pînă la cele complet diferenţiate producătoare de imunoglobuline.

Organele limfoide periferice cuprind :

— *Ganglionul limfatic.* La om acesta ia naştere în luna a 3-a de viaţă i.u. Foliculii limfatici sînt populaţi de limfocite care provin direct din măduva osoasă (limfocite B), în timp ce zona paracorticală este colonizată de limfocite T. În interiorul sinusurilor există multe macrofage, foarte active. Acestea reprezintă aparatul fagocitar al sinusurilor.

— *Splina.* Este cel mai mare organ limfoid periferic. În afară de funcţia ei în bilanţul eritrocitelor, trombocitelor, leucocitelor (liza celulelor îmbătrînite şi patologice) are rol în elaborarea mecanismelor de răspuns imun. Fiind organul limfoid direct conectat cu circulaţia sanguină, stimularea antigenică pe această cale se face rapid, iar anticorpii formaţi aici ajung pe calea portă în ficat, influenţînd activitatea fagocitară a celulelor Kupffer. Partea din perenchimul splenic numită pulpa albă, organizată în foliculi limfatici şi în teci limfoide ce înconjoară arteriola centrală, are rol în imunitate. Limfocitele din zona foliculară sînt limfocite B, iar cele din tecile limfoide sînt limfocite T. În pulpa roşie sînt întîlnite eritrocite, plasmocite, macrofage.

1.1.3. Componenta celulară — structură şi funcţie

Iniţierea unui răspuns imun este consecinţa interacţiunii antigenului cu un grup de elemente celulare — macrofage şi limfocite — dotate la nivelul membranei lor cu structuri chimice specifice, numite receptori, capabili să recunoască nonselful. Concretizarea răspunsului imun este rezultatul interacţiunii dintre celule nespecifice, fagocite, şi celule antigene specifice, limfocite. Din celula susă din măduva osoasă se diferenţiază mai multe linii celulare implicate în realizarea răspunsului imun.

1.1.3.1. Linia monocitară

Monocitele şi macrofagele (M) sînt celule indispensabile pentru funcţionarea normală a sistemului imun, intervenind la diferite nivele în reacţiile imunitare (recunoaşterea antigenului, interacţiunea cu celulele limfoide), precum şi ca efectoare în reacţiile inflamatorii, în fagocitoză (23). Aceste celule îşi au originea în promielocitele măduvei osoase, care prin maturare formează monocitele, eliberate în circulaţie. Prin diapedeză monocitele trec prin pereţii vaselor la nivelul diferitelor organe, populînd aceste ţesuturi cu celule cu proprietăţi fagocitare. Astfel, la nivelul plămînului întîlnim macrofage alveolare, macrofage pleurale, în ţesutul conjunctiv sînt histiocite, iar de-a lun-

Scanned with OKEN Scanner

gul sinusoidelor hepatice, celulele Kupffer. Macrofagele pot încorpora şi cataboliza o mare varietate de antigene, în special dacă acestea sînt corpusculare sau învelite cu anticorpi. Această capacitate este susţinută de proprietăţile membranei celulare, de bogăţia mitocondriilor din citoplasmă, de prezenţa a numeroşi lizozomi şi a vacuolelor pinocitare. Antigenele solubile, moleculare, care nu se fixează pe macrofage, duc la dezvoltarea toleranţei imunologice. Intervenţia imunologică a macrofagelor se datoreşte îndeosebi receptorilor Fc şi pentru complement (C), bine reprezentaţi pe suprafaţa acestor celule, graţie cărora macrofagele au nu numai capacitatea de a reţine şi degrada antigenul, ci şi de a-l prezenta într-o formă adecvată limfocitului. S-a arătat (42) că celulele T activate prin antigen eliberează un complex format din receptorul Ig şi antigen. Acest complex este preluat de macrofag, care la rîndul său poate induce în populaţia limfocitară B un răspuns dirijat faţă de antigenul dat. Da asemenea, limfocitele T eliberează un factor de „armare" a macrofagului (MAF), care odată fixat pe acesta îi conferă capacitatea de a ucide celulele antigenice. La rîndul lor, macrofagele, pentru cooperarea lor cu limfocitele, produc monokine.

În concluzie, macrofagul intervine timpuriu în procesul de recunoaştere a antigenului şi este indispensabil în dezvoltarea unui răspuns imun fie el celular sau umoral.

1.1.3.2. Linia limfocitară

Limfocitele, celule antigen specifice, sînt responsabile de gradul înalt de specificitate la care au ajuns reacţiile imunologice, de caracterul primar, secundar sau anamnestic al răspunsului imun. În organism ar exista 10^{15} celule limfoide, reprezentînd două linii limfocitare: limfocite T, efectoare ale reacţiilor imune de tip celular, şi limfocitele B, legate de reacţiile imune de tip umoral (7). Diferenţierea morfologică a acestor două categorii de limfocite nu este posibilă în condiţii obişnuite. Limfocitele T ar fi mai refrigerente, examinate în contrast de fază după fixare cu bicromat de potasiu. Prin microscopie electronică cu baleaj s-a arătat că suprafaţa celulelor T apare de obicei netedă, iar cea a limfocitelor B prezintă vilozităţi. Pentru scopuri practice, limfocitele T şi B pot fi cel mai bine diferenţiate prin fenotipul antigenelor de membrană. Pe lîngă markerii antigenici de suprafaţă, care disting cele două categorii de celule, acestea posedă şi antigene comune — de exemplu antigenul major de histocompatibilitate (HLA) ce se găseşte în aceeaşi cantitate pe ambele tipuri de limfocite.

Majoritatea limfocitelor T circulă în permanenţă între sistemul sanguin şi cel limfatic, în timp ce limfocitele B par să rămînă cu predominanţă în ţesuturile limfatice.

Limfocitele T (LT). Sînt limfocite „şcolarizate" în timus, efectoare ale reacţiilor imune de tip celular, coordonatoare ale proceselor răspunsului imun, atît celular cît şi umoral (113). Luînd în considerare funcţia biologică, markerii de suprafaţă, răspunsul la anumiţi mitogeni, din grupa LT s-au identificat subpopulaţii limfocitare.

Studiul markerilor de suprafaţă ai LT a stat în ultimii ani în centrul preocupărilor imunologiei celulare şi este un domeniu cu o dezvoltare complexă şi rapidă. Limfocitele T prin receptorii de suprafaţă

Scanned with OKEN Scanner

aderă la eritrocitele (E) de oaie formînd rozete. Cînd aceste hematii sau eritrocitele bovine au fost îmbrăcate cu imunoglobuline (IgG sau IgM) s-au putut diferenția din grupa LT o subpopulație ce prezenta receptori pentru fragmentul Fc al IgG (celule Tγ) și o alta cu receptori pentru Fc-ul de IgM (Tμ). Mai mult decît atît, s-a arătat că Tμ au rol direct ca ajutător (helper) în proliferarea și diferențierea altor limfocitelor T sau a limfocitelor B (LB) și a macrofagelor, iar Tγ au activitate supresoare.

(T_s). Subsetul conținînd T_4^+ răspunde maximal la fitohemaglutinină (PHA) și T_5^+ la concanavalina A (ConA). Populația T_4^+ nu a devenit niciodată citotoxică, iar în T_5^+ s-au găsit celule citotoxice, ucigașe. Și alți autori (20), cu ajutorul anticorpilor monoclonali marcați cu fluoresceină (OKT — Ortho Kung T cells), au evidențiat în sîngele periferic LT în general — OKT 3, T_h — OKT 4 și T_s — OKT 8.

Mitogenele nu se fixează pe suprafața limfocitelor prin receptorii pentru antigen și de aceea legarea

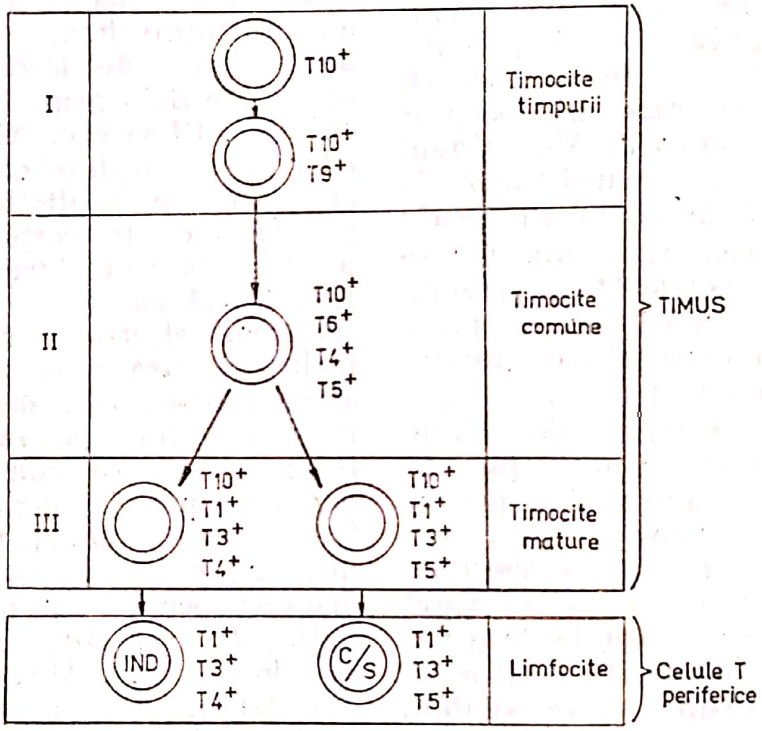


Fig. 1. — Diferențierea limfocitelor T (după 113).

Folosind receptivitatea față de anticorpii monoclonali ai timocitelor și limfocitelor, s-au diferențiat 3 stadii distincte în maturarea acestor celule (fig. 1) (113). Din timocitele mature s-au evidențiat subpopulațiile T_{10}^+, T_1^+, T_3^+, T_4^+, ce devin în compartimentul circulant limfocite ajutătoare (T_h), și T_{10}^+, T_1^+, T_3^+, T_5^+ — limfocite supresoare

lor este considerată nespecifică. Stimularea cu mitogeni antrenează majoritatea limfocitelor. Totuși, se cunosc mitogeni care se adresează cu precădere uneia sau alteia dintre subpopulații : pentru LT, PHA și ConA ; pentru LB, PWM, derivatul proteic purificat al tuberculinei (PPD), proteina A din *Staphylococcus aureus* (SpA).

Scanned with OKEN Scanner

Sintetizînd cele prezentate, subpopulaţia LT nu este omogenă, din ea diferenţiindu-se următoarele subseturi :

— T ajutător (T_h) cooperează cu alte celule implicate în răspunsul imun (T, B, macrofag), iniţiind şi catalizînd reacţia imună ;

— T supresor (T_s) acţionează asupra T_h şi LB, cu adresabilitate faţă de acele celule care au receptori ce pot recunoaşte specific antigenul ;

— T citolitic/citotoxic (T_c) — după tipul antigenelor de suprafaţă — fac parte din subsetul celulelor T supresoare. Pentru a deveni celulă T efectiv ucigaşă celula potenţială trebuie să vină în contact cu antigenul pentru care are receptor de fixare în prezenţa T_h. Mecanismul de distrugere a celulei-ţintă de către T_c nu este pe deplin cunoscut ;

— LT de memorie — din LT se diferenţiază şi celule T ce prezintă memorie imunologică, cu intervenţie rapidă şi importantă în răspunsul imun secundar ;

— LT producătoare de limfokine — T_h activate în prezenţa antigenului sau a mitogenului produc mediatori farmacologici caracteristici îndreptaţi către macrofage (factor de inhibiţie, factor de activare) sau către celelalte celule T (vezi 1.1.4.2.). Limfocitele T_s acţionează prin intermediul unor factori solubili.

Toate aceste tipuri de celule au drept scop :

— recunoaşterea nonself-ului (antigenelor).

— iniţierea stimulării şi colaborarea cu LB în elaborarea unui răspuns imun faţă de un antigen comun pentru ambele tipuri de celule ;

— supravegherea imună şi eliberarea de factori specifici capabili să blocheze selectiv T_h ;

— eliberarea de mediatori farmacologici — limfokine — implicaţi în elaborarea şi întreţinerea unui răspuns imun.

Limfocitele T formează 65—75% din limfocitele circulante, 60% din cele situate în ganglioni şi 30—40% din cele splenice. Din populaţia LT, T_s reprezintă 20—30%, iar T_h 45—65% (20 ; 81 ; 105 ; 119). Valoarea raportului T_h/T_s este 2,2—2,4 (8 ; 20). Proporţia este asemănătoare la copil şi adult, la vîrstnici observîndu-se scăderea numărului de LT în general (23 ; 75).

Celula K (killer — ucigaşă). Există un mecanism imun citotoxic celular efectuat de limfocite a căror apartenenţă la grupul LT este discutabilă. El se exercită asupra celulelor-ţintă învelite cu anticorpi — citotoxicitate mediată celular dependentă de anticorpi. Se bazează pe recunoaşterea regiunii Fc din IgG fixată pe celula-ţintă. La microscopul electronic de baleaj limfocitul K are o suprafaţă viloasă asemănătoare LB, dar nu posedă imunoglobuline pe suprafaţă. Are receptori pentru complement, dar nu şi proprietăţi fagocitare ; poate fi considerat limfocit nul, adică fără imunoglobuline pe suprafaţă şi fără markeri specifici LT. Reprezintă mai puţin de 5% din limfocitele din sîngele periferic. Absenţa celulelor K din canalul toracic sugerează că, spre deosebire de celulele T_c (direct), acestea nu sînt recirculate.

Limfocitul B — plasmocitul. Celulele LB la om şi mamifere sînt produse de măduva osoasă sub influenţa unor factori umorali sau celulari. Îşi perfecţionează imunocompetenţa în organele limfoide echivalente ale bursei lui Fabricius de la păsări. Ele se vor diferenţia în plasmocite, celule secretoare de imunoglobuline şi LB păstrătoare ale memoriei imunologice. Limfocitele B

Scanned with OKEN Scanner

au capacitatea de a recunoaște o gamă largă de antigene, dar un singur LB recunoaște numai un determinant antigenic, și răspunsul în anticorpi se face numai printr-o clasă sau subclasă de imunoglobuline. Și aceste celule posedă pe suprafața lor receptori specifici : imunoglobulinici, pentru complement, pentru fragmentul Fc al IgG. Receptorii imunoglobulinici sînt cei de recunoaștere ai antigenului. Receptorii pentru complement (C_{3b}) sînt localizați numai pe o parte din LB, fapt care duce la diferențierea a două subpopulații : C(+) și C(−). Acești receptori fixează complementul, cu precădere componenta C_{3b}. Legarea se vizualizează cu ajutorul tehnicii de rozetare în prezența eritrocitelor de oaie îmbrăcate cu imunoglobuline și a complementului. Se pare că la răspunsul imun față de antigene timoindependente participă celulele din subpopulația C(+). Receptorii Fc se găsesc predominant pe LB, dar și pe alte tipuri de celule : LT activat, limfocit K, monocit.

În sînge și limfă LB sînt în proporție de 10—15%.

Dintre mitogenii ce antrenează un răspuns nespecific cu participarea LB citățm : PWM (pokeweed mitogen extras din *Phytolacca americana*), lipopolizaharidul din endotoxina O, derivatul proteic purificat al tuberculinei (PPD), SpA.

Inducerea transformării LB în plasmocit, secretor de anticorpi, se face fie prin prezentarea antigenului de către macrofag LB (antigen timoindependent), fie prin cooperare cu T_h, care prin mediatori solubili dă semnalul de diferențiere a liniei LB. În schema prezentată la al doilea Simpozion româno-american de imunologie este figurată sintetic mulțimea subpopulațiilor limfocitare (fig. 2).

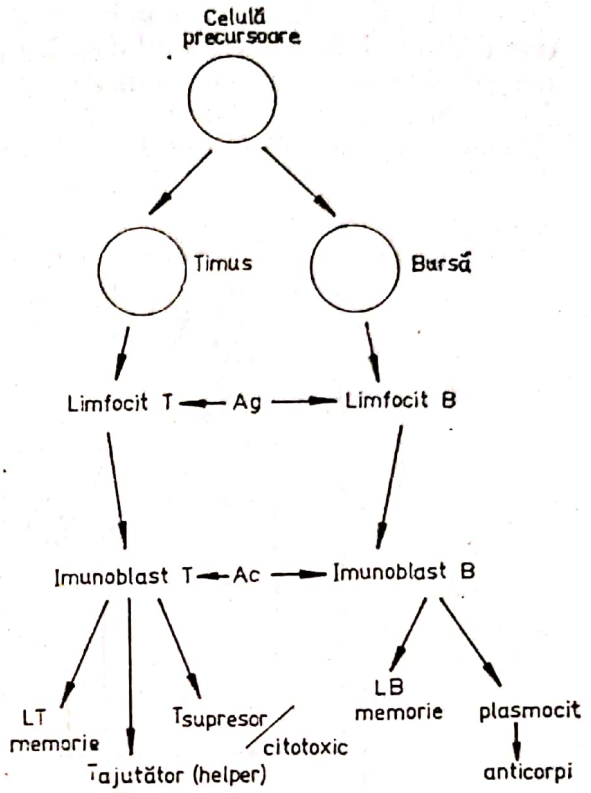


Fig. 2. — Schema filiațiunii subpopulațiilor limfocitare (după 146).

1.1.4. Componenta umorală — structură și funcție

1.1.4.1. Imunoglobuline — anticorpi

Imunoglobulinele sînt globuline serice, alcătuite dintr-o populație de molecule eterogene, fapt dovedit de analiza lor electroforetică și imunoelectroforetică, banda corespunzătoare imunoglobulinelor (Ig) întinzîndu-se din zona γ-globulinei lente pînă în cea a α_2-globulinelor. Ca urmare a unui stimul antigenic, cantitatea de Ig crește in serul sanguin. Imunoglobulinele au proprietatea de a reacționa in vivo și in vitro cu antigenul care le-a indus apariția, fiind deci anticorpi.

Imunoglobulinele sînt proteine policatenare rezultate din combinarea a două tipuri de lanțuri polipeptidice cu greutate moleculară di-

ferită, legate între ele prin punți disulfidice și forțe moleculare. Imunoglobulinele conțin un număr egal de lanțuri grele — H, cu greutate moleculară mare (50 000 daltoni) care conferă flexibilitatea fragmentelor Fab pe Fc.

Secreția moleculelor de Ig din plasmocitul secretor diferențiat din LB se face de cele mai multe ori

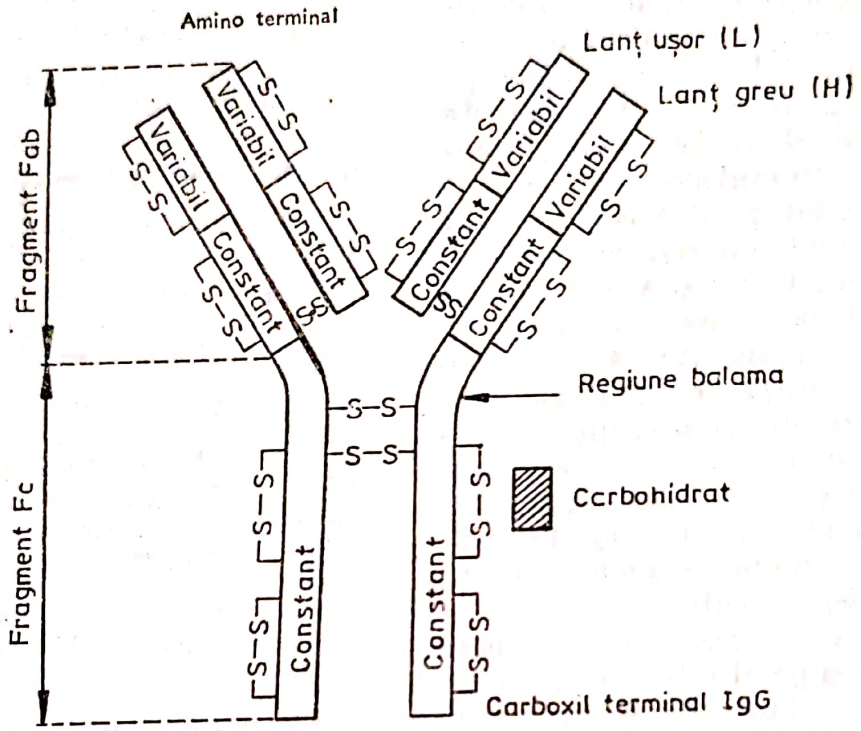


Fig. 3. — Structura moleculară a monomerului de imunoglobulină.

și lanțuri ușoare — L, cu greutate moleculară mică (22 000 daltoni), formula generală de alcătuire fiind $(H_2L_2)n$. Structura moleculară a monomerului este redată în figura 3. Prin degradarea enzimatică a monomerilor de Ig s-au putut identifica mai multe fragmente: două fragmente identice notate Fab (fragment antigen binding), ce leagă fiecare un determinant antigenic, și un al treilea fragment cristalizabil Fc, cu funcții biologice proprii (conține determinanți antigenici de clasă și subclasă și receptori pentru complement, conferă proprietate de citofilie, controlează catabolizarea Ig etc). În realizarea funcției de anticorp o mare importanță o are așa-numita regiune „balama" — locul printr-un proces de pinocitoză inversă, din granulele secretorii încorporate în citoplasmă. Eliberarea explozivă cu vacuole nucleare din plasmocit sau chiar cu citoliză plasmocitară nu este fiziologică, pierzîndu-se mult material celular.

Metabolizarea Ig urmează o cale asemănătoare altor proteine plasmatice. Raportul dintre concentrația serică și rata de catabolizare este diferit, în funcție de clasa de Ig — pentru IgA și IgM nu are legătură cu concentrația serică, pentru IgG degradarea se accentuează pe măsură ce crește nivelul seric.

Principalele caracteristici ale imunoglobulinelor umane sînt redate în tabelul nr. 1 (7; 112).

Tabelul nr. 1. Caracteristici ale imunoglobulinelor umane

Caracteristica	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Greutatea moleculară	150 000	152 000 385 000	900 000	190 000	175 000
Constantă sedimentare	7S	7-11S	19S	8,2S	6S
Nr. unit. structurale componente	1	1, 2, 3	5	1	1
Procentul din Ig totală serică	75—85	5—10	5—10	sub 1	1
Conc. în ser (adult) (mg/ml)	11,3 7,8—14,8	2,7 1,8—2,9	1,3 0,54—1,96	0,003	0,023
Valențe pentru legarea Ag	2	2	10(5)	2	?
Rata de sinteză (mg/kg/zi)	33	24	6,7	0,016	0,4
Momentul apariției după stimulul Ag	tîrziu	intermediar	imediat	timpuriu	—

Imunoglobulina G (IgG). La om această clasă reprezintă aproape 80% din totalul Ig serice, cunoscîndu-se 4 subclase: IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4. Deosebirea dintre ele este dată de structura lanțului H și de numărul de legături disulfidice dintre lanțurile H. Anticorpii de tip IgG apar mai ales în timpul răspunsului imun secundar. Deoarece are proprietatea de a difuza ușor în spațiile extravasculare, IgG are rolul de a neutraliza toxinele bacteriene, de a se lega de microorganismele bacteriene, ușurînd fagocitarea lor. Deci Ac de tip IgG pot fi precipitanți, aglutinanți, fixatori de complement (hemolitici), citofili pentru macrofage etc.

Imunoglobulina A (IgA). Este prezentă în ser sub formă de monomer și mai puțin de polimer. Se cunosc două subclase de IgA: IgA_1 (93% din IgA) și IgA_2 (7%). IgA se găsește mai ales în secreții (salivă, lacrimi, secreții nazale, colostru, secreții pulmonare și ale tractului gastrointestinal) sub formă de dimer. Componentul secretor al IgA este sintetizat în celulele epiteliale ale glandelor ce secretă IgA, în timp ce IgA este secretată de plasmocite. Componentul secretor are rolul de a stabiliza structura IgA și de a o face rezistentă la acțiunea enzimelor proteolitice. În acest fel IgA secretoare își poate îndeplini rolul de apărare locală a mucoaselor. Caracterizarea chimică a IgA și datele biologice asupra imunității locale au permis introducerea concepției de sistem imunologic secretor care asigură imunitatea locală, față de sistemul imunologic umoral care asigură imunitatea sistemică.

Imunoglobulina M (IgM). Se caracterizează printr-o greutate moleculară mare. Este un pentamer cu cinci unități identice. Valența teoretică este 10, dar față de antigenele mari valența efectivă este 5. Datorită acestei valențe mari, Ac

Scanned with OKEN Scanner

de tip IgM sînt agenţi aglutinanţi şi citolitici foarte buni. Apar de timpuriu ca răspuns la o agresiune; la 3 zile de la administrarea Ag sînt decelabili în ser, atingînd nivelul maxim la 5—6 zile.

Alte imunoglobuline (imunoglobulinele E şi D). Imunoglobulina E se găseşte în serul normal în cantităţi extrem de mici. Anticorpii de tip IgE sînt responsabili pentru hipersensibilitatea imediată de tip anafilactic. Au proprietatea de a se fixa pe celule circulante (bazofile, plachete) sau fixe (mastocite), care în prezenţa Ag sensibilizant (alergenul) sînt lizate, eliberînd substanţe farmacologic active (histamină, serotonină, bradikinină), responsabile pentru manifestările hipersensibilităţii imediate.

Imunoglobulina D (IgD) este un monomer prezent în ser în cantităţi mici. Recent s-a atribuit moleculelor de IgD rol de catalizator pentru limfocitul T reglator al diferenţierii celulare. Despre alte roluri imunologice se cunosc puţine date.

1.1.4.2. Mediatori moleculari (monokine, limfokine, alţi mediatori)

Mediatorii moleculari sau solubili sînt substanţe farmacodinamic active care declanşează fenomene ce însoţesc răspunsul imun. Se descriu două categorii principale de mediatori solubili:

— cei ce apar şi participă în răspunsul imun mediat celular (limfokine, monokine).

— cei ce acţionează în imunitatea umorală (histamină, serotonină, amină vasoactivă etc.).

Mediatorii moleculari elaboraţi de macrofage sau monocite (monokine) sau de limfocite (limfokine) sînt consideraţi a fi mesageri chimici ai interacţiunilor celulare implicate în răspunsul imun, sau molecule efectoare în unele procese imune.

Monokine:

— factor de activare limfocitară (LAF) — interleukina 1 — este o proteină cu greutate moleculară de 15 000 daltoni, secretată de macrofagele activate, ce acţionează ca semnal II în iniţierea răspunsului imun, reglînd diferenţierea T_h;

— factor înrudit genetic (GRF) — este o monokină produsă de macrofage puse în contact in vitro cu un antigen şi care este implicată în cooperarea macrofag-limfocit, facilitînd apariţia limfocitului T_h timpuriu şi declanşînd răspunsul umoral (factor activator al limfocitului B);

— factor inhibitor al sintezei de ADN — are probabil rol în citostaza pe care o exercită macrofagul asupra anumitor celule, este capabil să inhibe proliferarea celulelor limfoide.

Limfokine:

— factor de creştere a celulelor T (TCGF) sau interleukina 2 — secretat de limfocitele T activate, devenite funcţionale — se adresează celorlalte limfocite T (alte T_h, T_c);

— mediatori solubili pentru activarea limfocitelor T_c (SHF), semnale de stimulare a celulelor B (TSB);

— factor chemotactic — limfokină elaborată de către limfocitul T activat şi care se adresează monocitelor şi macrofagelor, prin intermediul lui realizîndu-se acumularea de celule fagocitare într-un focar infecţios;

— factor de armare specifică a macrofagului (MAF) — conferă macrofagului normal capacitatea de a recunoaşte specific şi de a omorî celula-ţintă;

— factori de inhibiţie a migrării celulelor — reduc mobilitatea spontană a mono- şi polinuclearelor (MIF = factor de inhibiţie a mi-

Scanned with OKEN Scanner

grării macrofagului și monocitului, LIF = factor de inhibiție a migrării leucocitului) prin creșterea aderării celulare;

— factor de legare a imunoglobulinei — elaborat de LT activat, capabil să se lege specific de Ig;

— factor solubil supresor al răspunsului imun — mediator molecular produs de LT stimulat in vitro cu mitogene și care induce supresia nespecifică a răspunsului imun umoral și inhibarea blastogenezei LB;

— factor de creștere a permeabilității vasculare — este o limfokină care se alătură celorlalți mediatori ai procesului inflamator (histamină, serotonină, kinine), acționînd in vivo asupra endoteliului vascular.

Alți mediatori moleculari:

— factor de transfer — extract de leucocite, capabil să transfere imunitatea mediată celular de la un donator sensibilizat la un receptor nesensibilizat. Limfocitele normale în prezența acestui factor se transformă blastic și produc limfokine specifice antigenelor față de care donatorul a fost sensibilizat;

— factor umoral timic — sau factor timic seric ar putea fi considerat un hormon timic, cu rol în apariția și maturizarea timocitului, ca și în activarea limfocitului din organe limfoide periferice;

— interferon — substanță produsă de diferite celule infectate viral sau, mai rar, elaborată sub acțiunea endotoxinelor bacteriene.

1.1.4.3. Complementul

Prin complement se definește un sistem de factori serici prezent la toate vertebratele a cărui activare de către reacții antigen-anticorp este urmată de declanșarea unor efecte biologice. Acest sistem este alcătuit din 15 proteine: C_{1q}, C_{1r}, C_{1s}, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, factorul de inițiere, properdina, factorii B și D. Componentele complementului sînt sintetizate de epiteliul intestinal (C_{1q}, C_{1r}, C_{1s}), de ficat (C_3, C_6, C_9), de celulele splenice (C_5, C_8) și de macrofag (C_2, C_4). În ser se găsesc în stare inactivă; activarea lor secvențială se produce enzimatic printr-o reacție în cascadă declanșată în primul rînd de complexele Ag-Ac, dar și de substanțe produse de bacterii, fungi, plante. Activitatea sistemului complement se desfășoară în prezența ionilor de Ca^{2+} și Mg^{2+} și este controlată de trei enzime serice cu rol de inhibitori (inhibitorul lui C_1, inactivatorul lui C_{3b}, inactivatorul anafilatoxinei).

Interacțiunea dintre complexele Ag-Ac și sistemul complement, în funcție de natura antigenului, se manifestă prin: fixarea complementului, hemoliza imună, citoliza imună, bacterioliza. Complementul intervine, de asemenea, în procese de fagocitoză, opsonizare, chemotaxie, eliberarea histaminei, coagularea sîngelui, infarctizări etc.

1.1.5. Antigen — antigenicitate

Noțiunea largă de antigen cuprinde orice substanță care poate induce un răspuns imun într-un organism, răspuns care se concretizează fie prin producerea de anticorpi specifici Ag, fie prin dezvoltarea unei imunități mediate celular, fie prin instalarea unei stări de toleranță imunologică specifică.

Moleculele structurate corespunzătoare legii proprii de organizare sînt cele autologe, iar cele necorespunzătoare acestei legi sînt nonautologe. În literatura imunologică autologul este denumit self (propriu), iar nonautologul, nonself (non propriu)

Principalele atribute ale unui antigen sînt antigenicitatea și specificitatea. Antigenicitatea — capacitatea de a induce formarea de Ac sau a reacțiilor de imunitate celulară — depinde de caracterul eterogen al Ag, de greutatea moleculară a acestuia (mai mare de 10 000 daltoni), de durata de remanență suficient de lungă în organism și de o stabilitate a configurației lui. Specificitatea — reactivitatea selectivă a structurilor de recunoaștere imunologică față de un anumit Ag — depinde de caracterele stereochimice ale moleculei de Ag, anumite grupări chimice cu structură definitivă, poziția grupelor active în molecula antigenică etc. Fiecare grup determinant de pe suprafața unui Ag poate induce formarea unui Ac corespunzător. Numărul de molecule Ac cu care poate reacționa o singură moleculă de Ag reprezintă valența Ag.

Antigenele care pot declanșa un răspuns imun la nivelul LB numai cu ajutorul LT se numesc antigene timus dependente, spre deosebire de cele care nu mai necesită colaborarea celulei T și care se numesc timus independente.

După originea lor, antigenele se clasifică în : naturale, artificiale, sintetice. Din marea clasă a antigenelor naturale le vom aborda numai pe cele legate de scopul propus.

1.1.5.1. Antigene virale (A, B, NANB)

Răspunsul imun din infecția virală se datorește în primul rînd faptului că Ag virale, proteine sau glicoproteine, sînt bune imunogene. Spre deosebire de alți agenți infecțioși, virusurile nu au o organizare celulară, unele dintre ele fiind formate numai din acid nucleic și proteine. Fiind lipsite de metabolism, virusurile sînt incapabile de multiplicare (replicare) independentă de celula vie. Dimensiunile virusurilor sînt de ordinul nanometrilor, cele mai mici virusuri avînd 15—30 nm, cele mai mari, aproximativ 300 nm. Virusurile pătrund în celulele susceptibile în care își eliberează acidul lor nucleic. Acesta se replică de mai multe ori și dirijează sinteza proteinelor de structură și a celor necesare replicării. Componentele virale sînt apoi asamblate în unitățile mature, infecțioase, și sînt eliberate din celula infectată.

Perturbările homeostaziei care au ca rezultat infecția sînt consecința a două categorii de procese :

— afectarea celulară în cursul multiplicării virale, care poate să îmbrace diferite aspecte însoțite de perturbări funcționale ;

— manifestările de răspuns ale gazdei față de complexul virus-celulă, inflamația virală și reacția imunitară.

Astăzi a devenit evident că pe lîngă manifestarea acută, infecția virală poate duce la instalarea unor procese persistente, la declanșarea unor reacții imunopatologice. Este cazul virusurilor hepatotrope — VHA, VHB, VHNANB — ale căror implicații imunitare stau la baza înțelegerii proceselor de vindecare sau de cronicizare a hepatitelor. Într-o recentă monografie, se prezintă întreaga problematică a virusurilor hepatitice (3).

1.1.5.2. Antigene embrionare (α-fetoproteina și antigenul carcinoembrionar)

În patologia digestivă două antigene cu origine embrionară au caracter de markeri ai proceselor fiziopatologice, legate mai ales de boală neoplazică : α-fetoproteina (AFP) și antigenul carcinoembrionar (ACE).

Scanned with OKEN Scanner

α-fetoproteina (fetuina) este o glicoproteină cu greutate moleculară de aproximativ 70 000 daltoni, întîlnită în plasma fetală normală. Este sintetizată în ficatul fetal începînd din săptămîna a 6-a de viață intrauterină și rămîne prezentă două săptămîni după naștere. Rolul ei este legat de organogeneză normală, avînd probabil funcția de hormon de creștere sau chiar ca factor esențial al hematopoezei embrionare. În patologie, evidențierea ei este legată de prezența unor procese neoplazice. Concentrația AFP crește în ser în cancerul hepatic primitiv și uneori în cancerul gastric metastazat în ficat, în carcinomul esofagului, colonului sau al rectului. Valorile serice pasager ridicate ale AFP, evidențiate uneori în hepatitele acute și cronice sau în cirozele hepatice, se asociază cu procesul de regenerare hepatică (96). La adult, concentrația normală a AFP serice este 2—40 ng/ml. În carcinomul hepatocelular și hepatoblastom crește mult, ajungînd la 10^4 ng/ml, iar în procesele de regenerare hepatică creșterea este moderată (96).

Antigenul carcinoembrionar (ACE) este o substanță din grupul cunoscut ca antigen asociat cu tumorile. A fost descoperit în carcinomul colonului. Este o glicoproteină cu greutatea moleculară de 200 000 daltoni, cu mobilitate electroforetică de tip β-globuline. Deși nu este specific unui anumit tip de tumoare, este totuși un indicator auxiliar util în diagnosticul neoplasmului gastrointestinal. La normali, concentrația ACE în plasmă este sub 2—3 ng/ml. Valori pînă la 20 ng/ml pun în discuție probabilitatea bolii neoplazice; peste 20 ng/ml prezența unui proces canceros devine aproape certă (128).

1.1.5.3. Autoantigene

În cursul vieții și al dezvoltării organelor se pot produce unele defecte în transmiterea informației genetice, care determină alterări ale self-ului, De asemenea, intervenții ale agenților străini determină leziuni tisulare urmate de eliberarea de self modificat fie prin schimbări parțiale, fie prin combinări cu agentul însuși. Toate aceste substanțe cu caracter antigenic puse în circulație determină reacții imunitare de grade diferite, de la simpla fagocitare pînă la formarea de anticorpi, complexe imune, citoliză. Antigenele proprii pot genera deci în unele cazuri autoanticorpi în cadrul întregului șir de reacții imunitare umorale și celulare. Astfel de antigene iau naștere — natura și cantitatea lor determinînd procese morbide — în diferite afecțiuni înscrise în imunopatologia digestivă. Antigene și autoanticorpi specifici de organ se formează, printre altele, în cursul dezvoltării și agresionării epiteliului digestiv : gastritele cronice atrofice, enteropatiile atrofice glutenice, colitele cronice nespecifice. Cele mai cunoscute astăzi sînt autoantigenele eliberate în cursul hepatopatiilor cronice, fie că este vorba de antigene specifice hepatice (LSP), fie că este vorba de formațiuni infracelulare (nuclei, mitocondrii etc.) nespecifice de organ, determinînd formarea de autoanticorpi și deschizînd lanțul imunopatogenic, inclusiv cel al autoperpetuării bolii.

1.2. Reglarea reacției imunitare

Elaborarea răspunsului imun este inițiat de contactul dintre Ag și celulele imunocompetente și implică în primul rînd recunoașterea non-

Scanned with OKEN Scanner

self-ului de către receptorii pentru Ag de la nivelul limfocitelor. Toată cascada de procese care se succed după legarea Ag de receptorul specific este dependentă de natura antigenului și de originea limfocitului.

Schematic (convențional), tipurile de răspuns imun au fost împărțite, după participarea unora sau altora dintre subpopulațiile limfocitare, în două categorii: răspunsul imun celular și răspunsul imun umoral.

1.2.1. Răspunsul imun celular

În imunitatea mediată celular procesele sînt controlate de limfocitele T, care prin proprietățile lor intră în diferite raporturi de colaborare cu celelalte celule ce participă la reacția imună.

1.2.1.1. Relațiile macrofag — limfocit

Prin funcția sa de fagocitare, macrofagul captează și prelucrează antigenul, fixînd grupările determinante ale acestuia pe suprafața sa. Cooperarea dintre macrofag și limfocite se face în ambele sensuri. Pe de o parte, macrofagul prezintă limfocitelor Ag în cantități adecvate angajării lor, iar prin secreția de monokine are rol fie de stimulare, fie de inhibare a participării limfocitelor la răspunsul imun (42). Pe de altă parte, LT sensibilizat eliberează factori solubili care sînt capabili să confere macrofagului puterea de a omorî. Atunci cînd celula T interacționează cu celule tumorale față de care a fost sensibilizată eliberează un factor care înzestrează macrofagul cu capacitatea de a distruge celula tumorală. Acest factor specific a fost denumit factor de armare a macrofagului (SMAF = specific macrophage arming factor). De asemenea, se știe că IgG și IgM se fixează pe macrofag favorizînd procesul de fagocitoză. Numeroase date experimentale au dovedit că nu se pot obține răspunsuri imune in vitro în absența macrofagelor din cultură.

1.2.1.2. Relațiile limfocitelor T

Cooperarea T—B se face fie direct, fie prin intermediul factorilor solubili, sau al macrofagelor. Pentru unele Ag (timodependente) producerea de Ac s-a obținut numai în culturi în care LB au fost puse în contact cu LT. De asemenea, răspunsul în Ac față de majoritatea Ag este considerabil deprimat după timectomia neonatală și acesta poate fi restaurat prin transfer de celule timice. LT prin subsetul T_h sensibilizează LB și determină sinteza de Ac.

Controlul răspunsului imun se realizează și prin intervenția T_s. Trebuie amintit rolul acestor limfocite supresoare în instalarea și menținerea toleranței imunologice (incapacitatea unui organism de a răspunde la un anumit Ag). Tipurile de toleranță cunoscute sînt: naturală — față de componentele proprii și indusă — depinzînd de un anumit echilibru metastabil între Ag care a indus toleranța și sistemul imun al organismului. În cantități reduse (sub un prag liminar optim), Ag, stimulează mai degrabă celulele T_s decît pe cele T_h.

Prin populațiile reglatoare este modulată și funcția LT citotoxice și a celor producătoare de limfokine. În interacțiunile celulare s-a dovedit că intervin mecanisme genetice variate ce participă încă de la recunoașterea antigenului.

Cele prezentate arată rolul central al limfocitului T în răspunsul imun celular, dar și în cel umoral,

Scanned with OKEN Scanner

putînd fi plastic comparat cu „un dirijor al orchestrei imunologice, fiind în același timp frecvent și vioara întîi" (Wigzell).

1.2.2. Răspunsul imun umoral

Răspunsul imun umoral este expresia unui șir de procese concre-

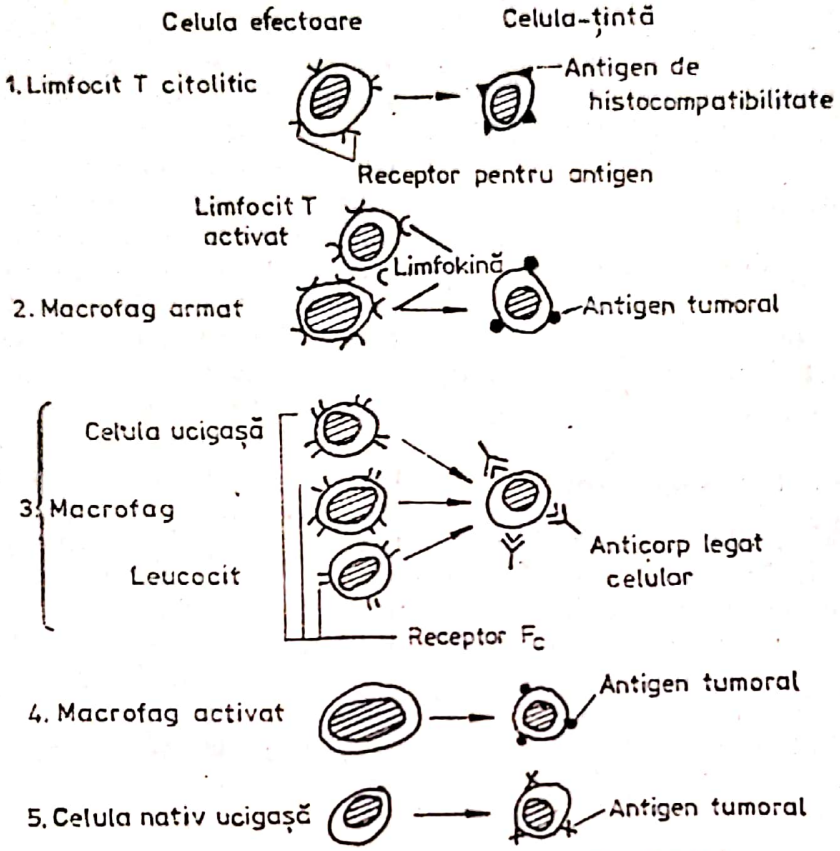


Fig. 4. — Tipuri de celule citotoxice (după 84).

1.2.1.3. Citotoxicitatea mediată celular

Diferite tipuri celulare T și K sînt capabile să lizeze in vitro celulele-țintă. Liza acestora se produce după ce nonself-ul a fost recunoscut cu ajutorul receptorilor de suprafață, respectiv a receptorilor pentru Ag de pe LT și a receptorilor Fc pentru celulele K. Celula-țintă este distrusă prin „injectarea" în urma unui contact strîns între celule a unor factori citotoxici de către celula efectoare. Ambele procese solicită energie și prezența ionilor de calciu și magneziu în mediu. Citotoxicitatea celulelor K este dependentă de anticorpi (vezi 1.1.3.2.). Tipuri de celule citotoxice sînt redate în fig. 4.

tizate prin producerea de Ac specifici Ag inductor. Cînd un Ag pătrunde în organism pentru prima dată declanșează, după o perioadă de latență de mai multe zile, un răspuns imun primar cu producere de Ac. La un al doilea contact cu același Ag, organismul reacționează mult mai rapid, printr-un titru înalt de Ac — răspuns imun secundar. Scurtarea perioadei de latență se datorește apariției în cadrul răspunsului primar a limfocitelor de memorie. De asemenea, în cadrul răspunsului primar Ac care apar sînt de tip IgM, pentru ca apoi aceștia să fie înlocuiți de cei de tip IgG. Anticorpii sînt rezultatul activității plasmocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.2.1. Funcţiile plasmocitului

Plasmocitele constituie forma cea mai diferenţiată a LB. Produc toate clasele şi subclasele de Ig. Diferenţierea LB în plasmocite este indusă fie direct de Ag policlonale, timus independente, fie prin cooperare cu LT, cu participarea macrofagelor.

Anticorpii, după efectele lor, pot fi: precipitanţi, fixatori de complement, citofili. După modalităţile de localizare, se menţionează Ac circulanţi şi Ac fixaţi pe suprafaţa LB, a macrofagului, eozinofilului, mastocitului.

1.2.2.2. Raportul antigen-anticorp

Instalarea şi dezvoltarea imunităţii sînt influenţate de faptul dacă Ag ajunge prima dată, sau de repetate ori în contact cu celulele limfoide ale organismului, dezvoltîndu-se astfel un răspuns imun primar, secundar sau o stare de hiperimunizare. Unirea dintre Ag şi Ac cu configuraţie sterică complementară duce la formarea complexului imun elementar. Pentru combinarea Ag cu Ac sînt necesare proporţii echivalente, în funcţie de greutăţile moleculare şi valenţele lor.

Modalităţile de epurare a complexelor imune depind de natura şi structura Ag, de funcţiile claselor şi subclaselor de Ig, de factorii de mediu în care are loc reacţia (pH, temperatură, forţe ionice etc.), de intervenţia complementului, de integritatea sistemului reticuloendotelial. În raportul dintre Ag şi Ac au fost descrise mai multe reacţii: aglutinare, precipitare, hemoliză, fixare de complement, neutralizare, opsonizare. Eliminarea fiziologică a complexelor imune depinde de cantitatea de Ag din circulaţie, de concentraţia de Ac, de legarea lor într-o reţea care să fie recunoscută de receptorii macrofagelor şi polinuclearelor. În relaţia Ag—Ac un rol important îl are structura şi afinitatea Ac. Anticorpii de tip IgG în unirea cu Ag formează complexe pe care celulele Kupffer le elimină repede din circulaţie, cu condiţia ca IgG să aibă o afinitate înaltă faţă de Ag complementar. Pentru afinităţi reduse complexele rămîn mai mult timp în circulaţie. Legarea Ag de o IgM cu greutate moleculară mai mare duce la formarea de reţele precipitabile. Starea funcţională a macrofagelor care devin activate în răspunsul imun devine un factor important în realizarea clearece-ului complexelor imune din organism. Deci, deficitul de eliminare a Ag şi complexelor imune constă într-o alterare a activităţii macrofagelor fie primară, fie ca urmare a dereglării cooperării acestora, cu LT sau LB, ducînd la persistenţa Ag, la o hiperstimulare a formării de Ac şi la alterarea echilibrului Ag—Ac.

1.2.2.3. Intervenţia complementului

Din punct de vedere funcţional, complementul constituie mediatorul umoral efector al distrugerii Ag cuplat cu Ac citotoxici. Acţiunea lui se manifestă prin reacţii de fixare pe complexe, hemoliză autoimună, bacterioliză, citoliză imună sau prin participare la reacţii de fagocitoză, opsonizare, chemotaxie. Intervenţia complementului este condiţionată de existenţa pe Fc-ul moleculelor de Ac a receptorilor specifici pentru complement; deci, în asemenea reacţii nu pot interveni decît IgG_1, IgG_2, IgG_3 şi IgM. Activarea optimă a complementului se realizează la valori unitare ale raportului Ag/Ac în complexele imune.

Scanned with OKEN Scanner

1.2.3. Modularea răspunsului imun

Caracterul dinamic și contradictoriu al reacției imune este legat de implicarea simultană și continuă a self-ului și a sistemului imunitar; orice deviere antigenică a primului constituie o stimulare a celui de-al doilea.

Înțelegerea bazei celulare și a reglării răspunsului imun implică schematizarea celor trei caracteristici principale ale acestui proces:

— recunoașterea imunologică — este realizată de celule antigen-reactive atît T cît și B, care posedă pe membrană receptori specifici de recunoaștere pentru întreg repertoriul antigenelor posibile;

— specificitatea imunologică — este o caracteristică a reacțiilor imune care decurge din existența receptorilor de recunoaștere a Ag pe suprafața celulelor T și B. Specificitatea răspunsului imun se manifestă nu numai prin diferențierea LT care generează celule efectoare cu o înaltă specificitate în distrugerea celulelor-țintă care le-au indus, sau prin formarea Ac capabili să se unească cu Ag care le-a dat naștere, dar și prin intervenția reglatoare a celulelor T care acordă ajutor sau supresie celorlalte celule imunocompetente într-un mod strict specific;

— memoria imunologică — recunoașterea este întotdeauna însoțită de întipărirea într-un grup de celule a memoriei imunologice. Aceste celule de memorie apar ca rezultat al unui proces de diferențiere în urma contactului Ag cu celulele Ag reactive. Celulele de memorie se convertesc în celule efectoare în urma unui nou contact cu Ag.

Deci reacțiile imune sînt un complex de mecanisme de recunoaștere a Ag, de mecanisme efectoare, de memorie și de autocontrol.

În elaborarea unui răspuns imun schematic se pot defini trei faze:

— faza inițială — declanșată de pătrunderea Ag. Macrofagele în această fază sînt esențiale pentru continuarea proceselor imune;

— faza centrală — implică interacțiunea Ag cu celulele imunocompetente, cu diferențierea în celule efectoare, eliberarea de factori specifici, de Ac, de celule de memorie. Uneori, în urma expunerii la Ag în anumite condiții, legate de organism sau de Ag, răspunsul imun pozitiv nu este singura manifestare posibilă imunologic. Se poate produce o eliminare specifică a capacității de răspuns a celulelor, instalîndu-se astfel toleranța imunologică;

— faza efectoare — cuprinde procesele ce duc la înlăturarea celulelor sau a materialului considerat nonself și țintă pentru răspunsul imun.

Cooperarea intercelulară în modularea unui răspuns imun este redată în schemele din figurile 5*a* și 5*b* (57).

Convențional, se pot descrie trei modalități de autocontrol:

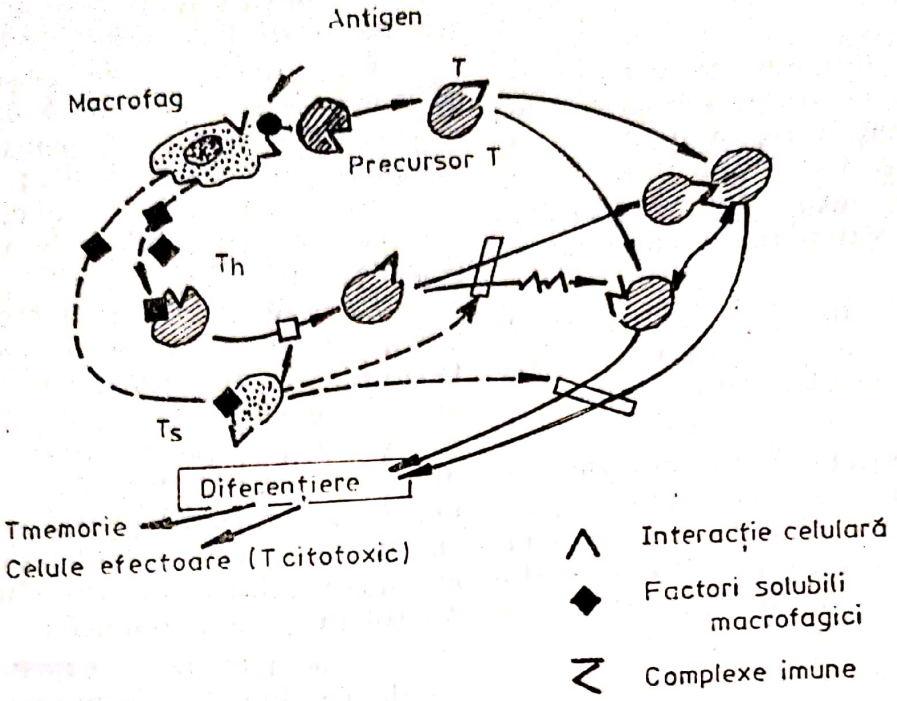
— existența cooperării celulare în elaborarea răspunsului imun;

— autoreglarea funcțională (a fazei de mijloc);

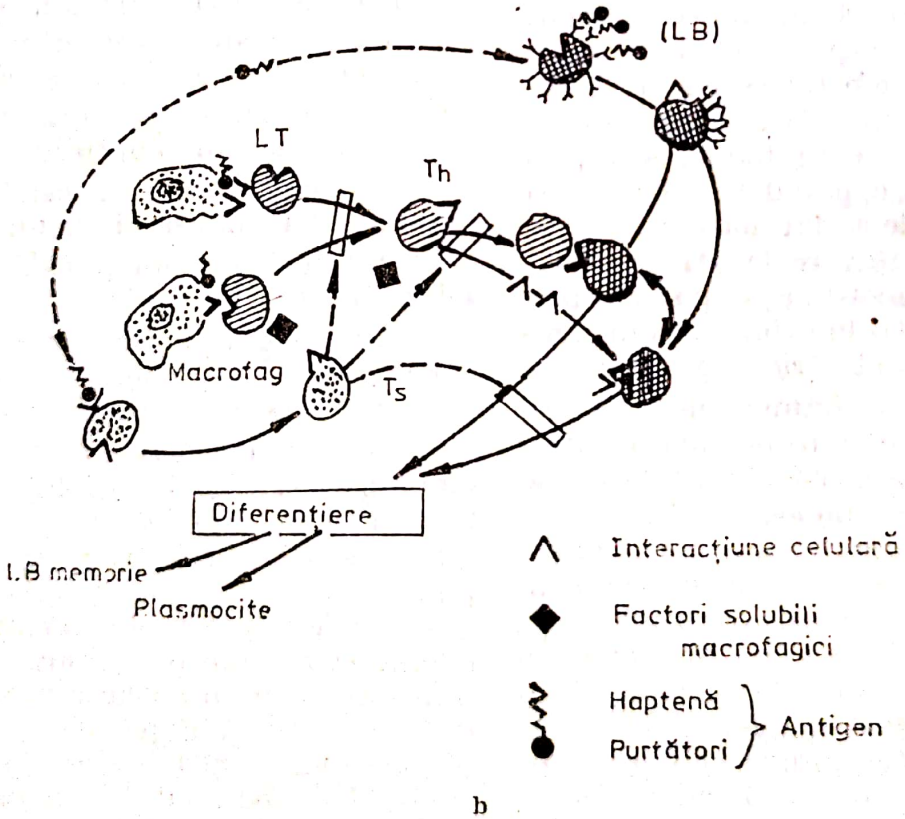
— autoreglarea prin intervenția unor celule sau mediatori solubili cu funcții de suprimare.

Starea de excitație a sistemului imun pornește de la nivelul macrofagului, care, după ce elimină tot ce este nespecific la un antigen, expune tot ce este antigenic celulelor imunologic competente. Pentru declanșarea răspunsului imun, în prezent, se pune problema necesității dublului semnal: pe de o parte prezentarea antigenului de către macrofagul limfocitului T (primul semnal) și odată activat M secretă o serineterază (interleukina 1 sau fac-

Scanned with OKEN Scanner



a



b

Fig. 5. — *a*, Interacțiunea limfocitelor T în imunitatea celulară (după 57); *b*, interacțiunea limfocit T — limfocit B în imunitatea umorală (după 57).

torul de activare a limfocitului — LAF), care se adresează celui de-al doilea receptor (al doilea semnal). Astfel, celula T devine funcțională (fig. 6*a*). Orice factor care intervine

Pentru LB autoreglarea funcțională se poate explica prin blocarea receptorilor acestor celule pentru al doilea semnal de către cantitatea crescută de complexe Ag-Ac și din

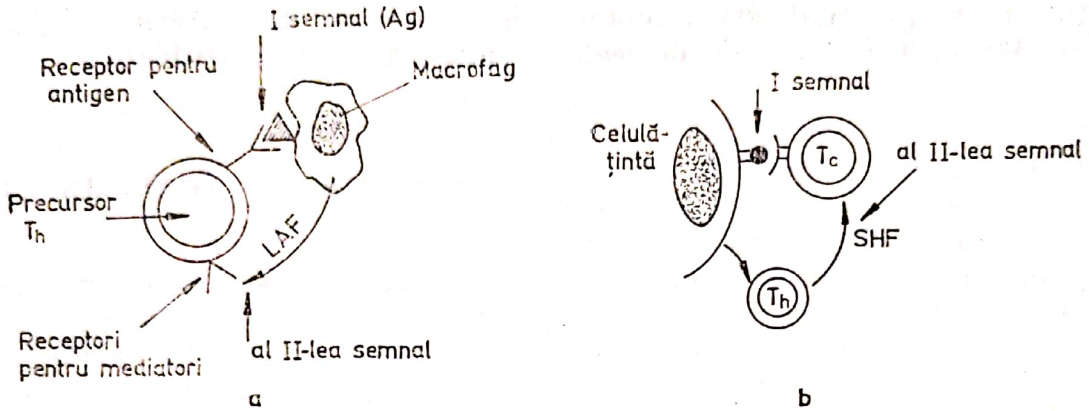


Fig. 6. — *a*, Schema cooperării intercelulare în modularea răspunsului imunitar; *b*, semnalele de punere în excitație a sistemului.

la acest nivel oprește reacția imună (de exemplu glucocorticoizii care inhibă secreția interleukinei 1 opresc semnalul II).

T_h activat trimite semnale la clasa LB cu receptori imunoglobulinici cu specificitate idiotipică; este primul semnal la LB, receptorul pentru Ag fiind al doilea semnal solubil pentru LB. Ambele induc transformarea LB în plasmocit cu secreția de Ig. T_h ajută deci pe de o parte LB, iar pe de altă parte alte celule T_h și T_c. Un precursor al T_c primește primul semnal de la celula-țintă, care are exprimat pe suprafață determinantul antigenic, și al doilea semnal (SHF — solubil helper factor) de la T_h (fig. 6*b*). Cînd se elimină Ag a dispărut primul semnal, și deci și cel de-al doilea numai are sens. De asemenea, atunci cînd pe receptorul (foarte puțin exprimat) Fc al LT se fixează IgG, apărută în cadrul răspunsului imun, semnalul indus de aceasta este de supresie.

acest moment LB evoluează către limfocit de memorie.

Elementul specific pentru oprirea unui proces imun este T_s. Stimularea funcțiilor supresoare se face tot ca urmare a celor efectoare, probabil prin mediatori solubili și prin dislocuire proporțională a T_h cu T_s. Cuplul T_h — T_s, deși contradictoriu, formează o unitate dialectică care stabilește atît intensitatea răspunsului umoral, cît și a celui celular.

După cum am văzut, căile de acțiune și retroacțiune dintre diferitele elemente ale sistemului imun sînt biochimice: limfokine, monokine, imunoglobuline și alți factori solubili; locul de acțiune îl constituie receptorii celulari. Cercul reacției imune începe de la Ag și se termină tot la Ag, acesta putînd fi introdus din afară sau produs endogen, deseori prin alterarea self-ului. Circuitul principal în care sînt cointeresate toate compartimentele celulare și umorale ale răspunsului imun

Scanned with OKEN Scanner

cuprinde la rîndul lui circuite secundare, scurte, legate de existenţa cuplurilor M — LT; LT — LB; T_h — T_s; LB — K; T_h — T_c; LT — M. În acest fel, prin modulare, sistemul capătă un echilibru dinamic permanent în condiţii fiziologice. Intervenţia unică pe unul din punctele nodale sau una dintre căile de legătură produce o dezechilibrare tranzitorie, însă intervenţii majore repetate determină demodularea sistemului (cap. 3).

Fiziologia imunităţii astfel concepută evidenţiază funcţia operativă de păstrare a integrităţii selfului în cursul dezvoltării şi a contactului cu mediul ambiant.

Scanned with OKEN Scanner

2. Componenta digestivă a sistemului imunitar

2.1. Intestinul, organ imunitar

Caracterul de organ imunitar al tubului digestiv a fost afirmat odată cu descrierea de către Peyer, în urmă cu trei secole, a plăcilor ce-i poartă numele. Dar în timpul scurs de la această descriere anatomică pînă la cunoaşterea relativ recentă a funcţionalităţii imunitare specifice a intestinului, numai în ultimii 10—15 ani s-au adus argumente peremptorii: structura celulară particulară a plăcilor, configuraţia Ig sintetizate, caracterul epiteliului ce acoperă formaţiunile limfoide, transferul Ig în lumen, pătrunderea Ag din intestin.

2.1.1. Formaţiunile limfoide

Plăcile lui Peyer în număr de circa 200 la adult, cu dimensiuni variabile între 9 şi 28 cm lungime, sînt situate pe latura nemezenterică a intestinului, imediat sub epiteliul digestiv, frecvenţa lor crescînd distal. Ţesutul limfoid al plăcilor este format din unul sau mai mulţi foliculi conţinînd LB şi rare plasmocite. Foliculii sînt înconjuraţi de o zonă populată de LT, iar în partea juxta epitelială de o zonă (a domului) cu LT şi LB, macrofage şi elemente reticuloendoteliale. În afara celor situate în plăci, o serie de celule imune, mai ales limfocitele şi pasmocitele provenite din circulaţie, îşi stabilesc domiciliul în mucoasa intestinală; plasmocitele sînt dominate de cele purtătoare de IgA (85%, faţă de 10% IgM, 5% IgG). În mucoasă se mai găsesc în mod normal LT, limfocite nule şi macrofage. Aprecierea celulelor limfoide din peretele intestinal arată că 75—80% sînt limfocite mici (în majoritate T), 10—15% limfocite mari, 2—3% plasmocite (majoritatea cu IgA), 4—6% macrofage, 1—2% eozinofile (41). În mucoasa colonului macrofagele ajung la 9,5%.

Rolul componentei digestive a sistemului imun este în primul rînd acela de formator de Ig, mai ales de IgA specială (diferită de cele din sînge), cu rol de seamă în apărarea locală pe întinsa suprafaţă a epiteliului digestiv. Prin prezenţa macrofagelor şi a LT se presupune rolul jucat în reglarea răspunsului imun, faţă de multitudinea de Ag apte de a pătrunde din lumenul intestinal. IgA intestinală, egalînd în secreţia enterală IgG (raportul IgG/IgA ajunge la 1, faţă de 3,8 în serul sanguin), are caracteristici moleculare speciale. Greutatea moleculară este superioară faţă de IgA serică; lanţurile grele şi uşoare, ca şi piesa de joncţiune sînt produse de sinteză ale plasmocitelor, iar componentul secretor (CS) este elaborat de celulele epiteliale (inclusiv hepatocite).

Scanned with OKEN Scanner

2.1.2. Secreţia imunoglobulinelor

Secreţia IgA se face mai ales transepitelial, în condiţii structurale (celule speciale) şi funcţionale (componentul secretor) deosebite. Owen (104) a descris în ultima vreme aşa-numitele celule M (microfeld), celule epiteliale cubice, la zona de contact dintre epiteliul digestiv şi plăcile Peyer. La microscopia de baleiaj, ele au aspectul unor plaje în care microvilii sînt înlocuiţi de microcute cu pori (pl. I, fig. 1 şi 2). Investigate la microscopul electronic, celulele M, abundente în special în vezicule şi vacuole, arată a avea un important rol în transportul IgA de la limfocit în lumen sau/şi în transportul materialului Ag pe cale inversă. Veziculele citoplasmatice sînt mai numeroase în regiunea supranucleară şi la contactul celulei cu limfocitul, deseori continuînd şirul veziculelor acestuia (104). Tot prin microscopie electronică s-a evidenţiat sinteza componentului secretor (CS) la nivelul celulei M (13), atestînd veridicitatea translocării transepiteliale a Ig. Este deci foarte probabil că IgA polimeră, înzestrată cu piesa de joncţiune, se combină cu CS la nivelul celulei M pe care o străbate, fiind apoi excretată la suprafaţa epiteliului digestiv; IgM provenind din ser sau sintetizată local ar folosi acelaşi sistem de transport. 10% din IgA polimerică ia calea limfatică şi ajunge în sînge (5).

2.1.3. Bariera imunitară enterală

Această barieră are caracter umoral şi celular, intervenind atît ca filtru antigenic, cît şi ca stabilizator al mediului septic intestinal. Intestinul asigură protecţia mediului intern împotriva antigenului ce-i traversează lumenul. Există totuşi, în condiţii fiziologice, o permeabilitate a epiteliului enteral la Ag. Investigarea experimentală (metoda marcării cu peroxidază) pe intestin de şoarece (2) arată pătrunderea Ag în celula M şi concentrarea sub formă de vezicule, apoi trecerea sa prin spaţiul intercelular spre limfocitele din plăcile Peyer. Ajuns pe cale orală în lumenul intestinal, Ag poate deci traversa epiteliul şi, modificat de macrofage, ia contact cu aparatul imunitar enteral. Răspunsul imun indus s-ar realiza atît pe cale scurtă locală — secreţie de Ig — cît şi pe cale lungă. Limfoblastele precursoare trec prin limfatice în ganglionii mezenterici, unde pot rămîne pentru o a doua barieră, sau trec în continuare prin canalul toracic în torentul circulator, de unde ajung şi se stabilesc în lamina propria a mucoasei intestinale şi îşi încep activitatea anticorpogenetică (5). O altă modalitate de pătrundere prin epiteliul digestiv, comună tuturor segmentelor, este pinocitoza şi transferul în spaţiile intercelulare; la acest nivel Ag este contactat de limfocitele interepiteliale, mai ales LT, şi reacţia imunitară este pornită. Este probabilă şi pătrunderea microparticulelor printre două enterocite; procesul se întîlneşte mai uşor cu ocazia exfolierii celulelor senescente de la nivelul vilozităţilor intestinale (2). După imunizare, Ac trecînd în lumen blochează Ag în complexe imune şi împiedică pătrunderea în continuare a acestuia; Ac secretaţi interferă fenomenul de aderenţă a toxinelor şi microorganismelor de epiteliul intestinal (13). Alături de fenomenul de imunizare locală pe cale orală este de menţionat şi cel de toleranţă sistemică. Pe planul imunităţii sistemice consecinţele absorbţiei intestinale a Ag sînt de două

Scanned with OKEN Scanner

feluri. Pe de o parte la primul contact apar Ac din clasa IgM, apoi cei din clasa IgG, titrul lor fiind mic. Pe de altă parte, în același timp cu instalarea imunității locale se creează o stare de toleranță imunitară sistemică față de Ag în cauză. Experimental, un Ag introdus per os previne reacția imună ce ar apare la introducerea sa parenterală, prin intermediul T_s din plăcile Peyer. Toleranța imună sistemică s-ar putea datora complexelor circulante Ag—Ac sau activării T_s (2).

2.2. Ficatul, organ imunitar

Parenchimul hepatic păstrează toate proprietățile epiteliului digestiv, inclusiv contribuția la homeostazia imună. Ținînd seama de marea sa suprafață și de contactul intins cu sîngele și limfa, se pot aprecia capacitatea sa de captare a Ag și complexelor imune și potențialul său secretor al componentelor imunitare.

2.2.1. Epurarea de antigene și complexe imune

Acest proces privește atît aportul sanguin general, cît și pe cel mezenteric, în calea căruia constituie stația finală înaintea deversării sistemice. La captarea Ag și complexelor imune contribuie nu numai macrofagele (celulele Kupffer) și celulele endoteliale, dar și hepatocitele. Celula Kupffer (pl. II. fig. 4) are capacitatea de a interveni în activitatea populațiilor limfocitare ce efectuează răspunsul imun celular și umoral; s-a evidențiat rolul său critic în inducerea, expresia și reglarea acestuia pe plan local hepatic și general sistemic (116). Macrofagele specializate din ficat au o durată lungă de viață și mobilitate. Ele sînt expuse constant Ag și altor stimulatori provenind în primul rînd din lumenul intestinal. Celulele Kupffer intereacționînd cu LT imunocompetente favorizează toleranța imună (116).

Hepatocitele intervin în epurarea complexelor imune; prelevarea lor experimentală a fost cantificată cu ajutorul antigenelor iodate (46). Complexele sînt legate rapid de membrana hepatocitară, analizate și apoi desfăcute în componentele lor. Deși activitatea hepatocitelor de prelevare a Ag este de 4 ori mai mică decît a celulelor Kupffer, masa mare a primelor face ca 40% din capacitatea de epurare a ficatului să revină celulelor hepatice. Hepatocitele pot fi blocate de complexele imune, dar au și posibilitatea de a le transfera în bilă. Fagocitarea complexelor imune de către hepatocite are importanță fiziologică în imunitate, jucînd un rol de seamă în modificarea răspunsului imun.

2.2.2. Secreția și recircularea imunoglobulinelor

Hepatocitul apare ca o pompă de IgA pe care o scoate din sînge și intestin și după combinarea cu componentul secretor (CS) o excretă în bilă (115). IgA din bilă se prezintă atît sub formă de monomer de origine sinusoidală, cît și sub formă de dimer, al cărei loc de formare pare a fi pe lîngă aparatul limfatic enteral și hepatocitul însuși sau celula epiteliului biliar. Experimental, ficatul de șobolan epurează eficient IgA dimer, pe care-l secretă combinat cu CS în bilă; după 30 de minute de la injectarea în sîngele portal IgA marcată cu I^{125} apare în hepatocite sub formă de vezi-

Scanned with OKEN Scanner

cule (1 000 Å diametru) în vecinătatea canaliculilor bibiari (de altfel, în bilă apar deja la 10 minute de la administrarea portală) (115). Cît privește componentul secretor, ficatul nu numai că îl sintetizează, dar contribuie la economia celui fabricat în intestin, recirculîndu-l. Hepatocitele sînt capabile să sintetizeze CS ca receptor pentru IgA; acesta este responsabil de transferul hepatocitar hematobiliar al IgA. Se presupune că modalitatea majoră prin care IgA dimer legat de CS ajunge în lumenul enteral este calea hepatobiliară (115). Intervenția ficatului normal este substanțială în mecanismul imunității digestive.

Scanned with OKEN Scanner

3. Fiziopatologia generală a imunității

În condițiile unei anumite predispoziții genetice, exprimate pe una sau mai multe linii celulare ale sistemului imun, intervenția unor factori externi produce modificări în complicatele mecanisme de reglare a sistemului, rezultînd diferite dezechilibre umorale și/sau celulare, exprimate prin imunodeficiență și/sau imunoagresiune. De la recunoașterea self-ului, pînă la incapacitatea de neutralizare a nonself-ului se înscriu o serie de procese patologice care afectează diferite țesuturi, printre altele epiteliul digestiv și derivatele sale. Sistemul imun este constituit dintr-o rețea de celule distribuite clonal și echilibrate homeostatic prin semnale sau mesaje interne negative sau pozitive, legînd diferite subpopulații limfocitare. Acestea din urmă au variați markeri de membrană, ca și funcții celulare separate, care induc, reglează și efectuează răspunsul imun (147). Reacția imună la semnale externe, ca de pildă antigene, poate fi privită ca o tulburare a homeostaziei sistemului. După introducerea antigenului, amploarea tulburărilor în rețeaua de comunicații determină atît mărimea, cît și tipul răspunsului imun. Alterări în relațiile normale dintre subpopulațiile limfocitare, ca și intervenția repetată a semnalelor împiedică reechilibrarea sistemului și favorizează reacții și boli autoimune prin perpetuarea dezechilibrului și demodularea sistemului (88). O revedere a figurii 5 *a* și 5 *b* (cap. 1), reprezentînd scheme evocatoare ale mecanismelor de reglare ale răspunsului imun celular și umoral, arată cît de complexe sînt legăturile și interacțiunile dintre celule, mediatori, anticorpi și antigene și cît de numeroase și variate sînt locurile de intervenție ce pot duce la dezechilibru.

3.1. Imunodeficiența

3.1.1. Imunodeficiența celulară

De cele mai multe ori, procesele imunopatologice au la bază imunodeficiența celulară, chiar dacă în desfășurarea dezechilibrului devin dominante procesele imunoagresive. Îndeosebi în diferitele alterări imunitare din cursul unor boli cronice digestive (hepatite, colite) deficiențele subpopulațiilor limfocitare T_s constituie modificarea de bază. Conform teoriei dinamice (117), există un echilibru clonal între T_h și T_s, care poate fi tulburat fie prin factori genetici, fie prin apariția de Ag. În figura 7 sînt trasate releele proceselor imune cu adresă hepatocitară. T_s controlează atît LB (prin intermediul macrofagului sau al T_h), cît și limfocitul T efector

(citolitic). Probabil că dezvoltarea unui răspuns imun la self este datorată unei deficienţe a T_s, ce determină un dezechilibru atît în raportul T_h/T_s cît şi în cel T_s/T_c.

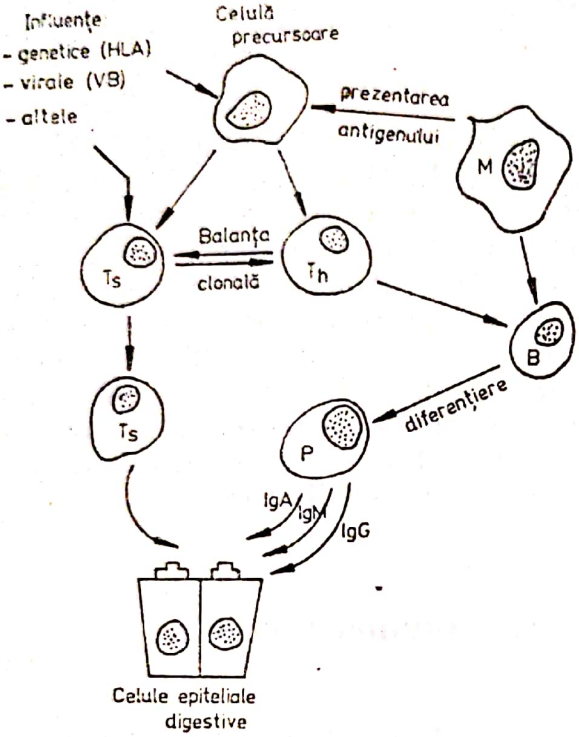


Fig. 7. — Schemă adaptată după Rose şi colab. (117) privind balanţa clonală în controlul răspunsului imun. *Ts*, limfocit T supresor; *B*, limfocit B; *P*, plasmocit; *M*, macrofag.

În afara deficienţei LT şi LB în producerea defectelor răspunsului imun intervin şi macrofagele; acestea, răspunzînd de modul de prezentare a Ag, fie celulei T, fie celulei B, pot atrage deficienţe secundare ale acestora prin defecte proprii. Sistemul fiind atît de complicat este lesne de înţeles caracterul multifactorial al imunodeficienţei celulare, reflectînd dezordini în diferite puncte ale releului de comunicaţii imunologice.

3.1.1.1. Imunodeficienţa limfocitelor T

Aceasta constituie alterarea primordială în numeroase afecţiuni imunitare şi în cele mai multe tulburări ale răspunsului imun din bolile cronice digestive. Nu ne vom referi aici la deficitele imune de natură genetică cu atrezie timică şi hipoplazie limfoidă în zonele specifice şi nici la sindroamele autoimune care apar în unele limfoproliferări maligne.

Imunodeficienţele secundare care afectează homeostazia organismului pot fi determinate de factori variaţi; viroze (hepatite), infecţii cronice (tbc), alterări metabolice (gluten) şi toxice (alcool). Întotdeauna acestea au un fond genetic care favorizează şi exagerează imunodeficienţa secundară şi este la rîndu-i amplificat de aceasta. Deficitul imun secundar apare ca o complicaţie în evoluţia altor afecţiuni survenite la un individ cu un anumit deficit primar, în general parţial şi pînă la o vîrstă latent (7). În viroze, de exemplu, dereglarea imună este determinată în bună măsură de acţiunea directă a virusurilor asupra sistemului imunitar atît la nivelul reglării genetice, cît şi la cel al sistemului limfoid periferic, dereglarea centrală interesînd raportul T_h/T_s.

Un model frecvent întîlnit îl constituie hepatopatia cronică activă postvirală (B sau NANB). Cei mai mulţi specialişti (31; 83) au constatat în hepatitele cronice active scăderea numărului de limfocite T circulante; s-au semnalat însă şi cazuri în care numărul lor a fost normal sau chiar crescut (105). În toate investigaţiile însă, raportul T_s/T_h a fost scăzut, fie prin scăderea limfocitelor T_s (83), fie prin creşterea numărului T_h (49; 105). Oricum, deficienţa activităţii supresoare a fost unanim recunoscută.

Scanned with OKEN Scanner

După stimularea limfocitelor cu ConA, s-a constatat o reducere a transformării blastice (TBL) în hepatita cronică activă la 2 ± 28%, de la 38 ± 16% la martorii sănătoși, față de hepatita cronică persistentă și ciroza inactivă, unde TBL a fost de 27 ± 34% și, respectiv, 30 ± 24% (50).

În colitele cronice nespecifice — colita ulceroasă și maladia Crohn —, afecțiuni în al căror proces de cronicizare este incriminat și un mecanism imunitar, se constată de asemenea o reducere la jumătate a numărului LT circulante, mai ales în boala Crohn și privind îndeosebi T_s (27). Folosindu-se anticorpi monoclonali OKT, s-a confirmat diminuarea numărului de LT, atît T_s cît și T_h, cu precădere în perioadele active (107 bis).

3.1.1.2. Imunodeficiența limfocitelor B

Imunodeficiența acestor limfocite este exprimată pregnant în unele imunopatii disgenetice — agamaglobulinemiile. Mecanismul lor de producere recunoaște fie o alterare intrinsecă a LB, fie o reducere a activității inductoare a T_h asupra LB. În primul caz se înscriu sindroamele prin dereglări în sistemul bursal: agamaglobulinemia de tip Bruton, agamaglobulinemia idiopatică IgA tardivă ș. a. În al doilea caz sînt cuprinse sindroamele prin dereglări în sistemul timic: sindromul Di George, displazia timică combinată (limfopenie cu agamaglobulinemie) ș. a. (7). Tulburările pot apărea de asemenea ca dereglări clonale prin disfuncția cooperării T_s — T_h față de clonele LB, care urmează să secrete o anumită clasă de Ig (sindroame complexe cu deficit unilateral de sinteză).

În afara deficiențelor disgenetice ale LB sînt cunoscute hipogamaglobulinemiile dobîndite primare, în care nu există un deficit global numeric, ci o dereglare în special a cooperării T_s — T_h cu răsunet asupra LB. Sînt de asemenea destul de variate deficitele secundare combinate B și T; ele apar ca o adevărată complicație în evoluția altor afecțiuni care s-au instalat la un individ cu un anumit deficit imun primar latent.

În bolile cronice digestive cu componentă fiziopatologică imunitară — hepatite, colite, gastrite — nu se înregistrează scăderi semnificative în numărul și activitatea LB circulante, ba dimpotrivă o amplificare a numărului și activității lor ca urmare a reducerii limfocitelor T_s (vezi 3.2.1.).

3.1.1.3. Imunodeficiența macrofagului

Fie ca monocit în circulație, fie ca histiocit sau celulă Kupffer în țesuturi, macrotagul intervine în circuitele răspunsului imun modificat; dotat cu proprietăți de captare intracelulară, aderență și mobilitate, înzestrat structural cu receptori Fc și C, macrofagul fixat (ficat, splină, ganglioni) sau liber are un turnover foarte lent (cîteva luni). Jucînd un rol important în imunitatea nespecifică și specifică, el intervine atît în faza inductivă a răspunsului imun, cît și în faza efectoare (84) (vezi 1.1.3.) (pl. II, fig. 5). Imunodeficența sa are repercusiuni în prelucrarea Ag și prezentarea lui limfocitului, în cooperarea directă sau mediată de acesta. Celulă mai veche filogenetic decît limfocitul, macrofagul este înzestrat genetic cu capacitatea de a diferenția self-ul de nonself și de a capacita întregul mecanism limfocitar. În același timp însă, limfocitul poate stimula (T_h) activitatea macrofagului prin intermediul mediatorilor moleculari (143). Imuno-

Scanned with OKEN Scanner

deficienţa macrofagului, primară sau secundară (deficienţe T_h), se exprimă prin insuficienţa globală a răspunsului imun şi reducerea activităţii fagocitare şi a celei citolitice.

3.1.2. Imunodeficienţa umorală

Imunodeficienţa umorală este de obicei rezultatul deficienţei primare sau secundare (T—B) a LB şi/sau a M şi se exprimă fie prin reducerea producerii de Ig, fie prin deficitul de complement sau de mediatori. Deficitul umoral imun poate fi parţial sau global.

3.1.2.1. Deficienţa în imunoglobuline

Boala disgenetică prin lipsă de anticorpi este produsă prin defectul de diferenţiere a LB spre plasmocit (agamaglobulinemia tip Bruton); se exprimă prin scăderea globală a Ig (sub 500 mg%), IgG reducîndu-se de mai mult de 10 ori, IgM şi IgA sub 1% din valoarea normală, scăderea numărului de LB circulante (scăderea rozetelor EAC), absenţa plasmocitelor ş.a. În sindromul de deficit imun combinat B şi T, dereglare congenitală cu defecte de diferenţiere, Ig sînt global scăzute (sub 500 mg%), concomitent cu reducerea numărului de limfocite circulante (sub 500/mm³); timusul, ganglionii şi splina sînt atrofice. Alte sindroame complexe cu disglobulinemii au la bază defecte de sinteză sau catabolism al Ig, pierderi, interreacţii anormale; ele se exprimă prin reduceri parţiale ale concentraţiilor Ig serice: deficienţă de IgA şi IgM (tip I), deficienţă de IgG şi IgA (tip II), deficienţă redusă de IgG (tip III), numai de IgA (tip IV), sau de IgM (tip V). Insistăm numai asupra tipului IV, pentru tabloul său clinic digestiv de enteropatie cronică cu sindrom de malabsorbţie; alterarea majoră este reducerea pînă la dispariţie a plasmocitelor secretoare de IgA din peretele intestinal, cu deficit de IgA în sînge (sub 5 mg%). Se recunosc deficite de IgA şi în diferite alte afecţiuni: enteropatia glutenică, colagenoză, tiroidită etc. Asupra deficitelor imunoglobulinice secundare unor boli prelungite, ce dezechilibrează homeostazia imunitară a organismului ne-am oprit mai sus (vezi 3.1.1.2.). Insistăm aici asupra tiziopatologiei pierderilor de Ig semnalate în patologia digestivă. În procesele morbide, care afectează perioade lungi suprafeţe întinse din epiteliul intestinal se produc deperdiţii importante de proteine. Deşi nu sînt dominante — albumina fiind cea care se situează pe primul plan — pierderile de Ig, mai ales de IgA, pot atinge proporţii însemnate. În entropatia exudativă, în enteritele cronice (bacteriene sau parazitare), în colita ulceroasă, deperdiţia prin alterarea barierei epiteliale şi suprasolicitare devine importantă; de asemenea, în procesele neoplazice epiteliale, ca şi în limfoanele intestinale sînt semnalate, îndesosebi în etapele finale, deproteinizări însemnate, interesînd şi Ig. În aceste afecţiuni imunodeficitele sînt atît cantitative cît şi calitative.

3.1.2.2. Deficienţa complementului

Întîlnită mai rar, deficienţa complementului survine fie în condiţiile reducerii sintezei uneia sau mai multor componente ale sale, fie în urma unui consum exagerat. Astfel, în hepatopatiile cronice componentele C_2, C_3, C_4 se produc în proporţii reduse, ca de altfel toate sintezele hepatocelulare (albumină, colesterol, protrombină). Consumul exagerat interesează mai ales componentele C_1, C_2, C_3, C_4 şi este întîlnit în diferite boli autoimune (lupus eritematos diseminat, artrita reumatoidă,

Scanned with OKEN Scanner

tiroidita Hashimoto, hepatita cronică activă ș. a.). Complementul constituie un mediator umoral important în reacțiile Ag — Ac, participînd la diferite reacții imunitare : fagocitoză, opsonizare, chemotaxie ; în cazurile de deficiență influențează defavorabil răspunsul imun. În afara celei dobîndite, scăderea concentrației complementului poate fi determinată genetic, mai frecvente fiind deficitele în C_2, C_{1q} și C_5 (7).

3.2. Imunoagresiunea

În comparație cu imunodeficiența, imunoexcesul ar părea o dereglare contradictorie ; în realitate, ambele sînt laturi ale procesului de dereglare a sistemului imun într-o pregnantă unitate dialectică. Într-adevăr, hiperactivitatea imună umorală sau celulară exprimă deficiența de control și apariția dezechilibrului. Fie că heteroantigenele nu sînt suficient epurate (macrofage) și continuă să excite anticorpogeneza, producîndu-se complexe imune cu efecte nocive, fie că agenți străini (virusuri, toxine etc.) modifică self-ul antigenizîndu-l și stimulînd producerea de autoanticorpi și activitatea agresivă imunocitolitică, limfocitul T reglator (T_s) este cel care, devenit deficient, nu mai controlează răspunsul imun. Putem distinge, fără a le separa net, procese agresive autoimune — așa-numitele boli sau sindroame autoimune — și procese prin exces de Ac — cunoscutele boli prin complexe imune. Mecanismele sînt intricate și merg de la nerecunoașterea self-ului la tolerarea non-self-ului, factorii provocatori interesînd ubicuitar diferite elemente și relee ale sistemului imun.

Consecința imunodeficienței celulare a T_s în principal este atît hiperactivitatea anticorpogenetică în urma acțiunii nestăvilite a T_h asupra LB, cît și hiperactivitatea citolitică a celulelor T_c (113). Prin scăparea de sub control reglator a T_s, răspunsul imun capătă un caracter agresiv asupra self-ului (modificat sau nu). În bolile cronice imunitare sau cu mecanisme imune de întreținere cele două activități exagerate se conjugă, prima favorizînd-o pe cea de-a doua, atunci cînd acțiunea citolitică este mediată de anticorpi. Se realizează astfel imunoagresiunea tisulară, autoîntreținerea fiind făcută de propriile efecte (101). Imunoagresiunea comportă următoarele secvențe :

— ieșirea T_h de sub controlul T_s ;
— hiperactivitatea consecutivă a LB ;
— creșterea producției de Ig, mai ales Ac anticelulari, și fixarea acestora pe celulele-țintă ;
— aderarea celulelor citolitice și acțiunea acestora asupra celulelor-țintă.

Imunoagresiunea este deci un proces patologic imunitar autoîntreținut care comportă o latură umorală și alta celulară, conjugate, și are ca efect distrugerea propriuzisă a țesutului respectiv. La declanșarea și întreținerea lui concură predispoziția genetică și acțiunea repetată a unor factori lezanți celulari. Mecanismul este complex și comportă dereglarea cîtorva relee ale sistemului imun.

3.2.1. Imunoagresiunea umorală

Imunoagresiunea umorală presupune deci o anticorpogeneză exagerată în replică la producerea și eliberarea de Ag prin modificarea sau alterarea self-ului. Oglindită în ta-

Scanned with OKEN Scanner

bloul seric, anticorpogeneza reactivă este reprezentată, îndeosebi în bolile digestive cronice, de clasele IgG, IgA, IgM. Valorile concentrației acestora, crescute, depășesc cu 60—100% normalul. Am remarcat chiar unele devieri cvasispecifice; astfel, în hepatopatiile cronice sînt augmentate toate clasele, cu precădere IgG; totuși, în hepatopatia alcoolică, determinantă este creșterea IgA, iar în cea biliară a IgM. În enteropatia glutanică IgA depășește cu mult valorile normale.

3.2.1.1. Anticorpogeneza

Anticorpogeneza exagerată exprimă, în cele mai multe cazuri, o reacție imună de organ, dar și o reactivitate generală crescută. Exemplul cirozelor hepatice este pregnant; o parte din imunoglobulinogeneză ține de imunoagresiunea hepatică, dar în bună măsură, în special IgG, este de origine ubicuitară. Nu este mai puțin adevărat că în unele imunoagresiuni de la nivelul tubului digestiv nu se constată creșteri semnificative ale titrului seric al Ig (colita ulceroasă). În același timp însă, înscriind curba concentrațiilor serice ale Ig, am constatat ascensiuni în cursul perioadelor active și coborîri în cele de remisiune evolutivă spontană sau terapeutică.

Investigînd concomitent în decursul evoluției hepatopatiilor cronice active dinamica gamaglobulinemiei și apariția acestora și în ficat (prin ser antiglobulinic fluorescent), am constatat o concordanță evidentă în majoritatea cazurilor (94). În țesutul hepatic prelevat prin puncție-biopsie, spațiile porte, zona de contact cu parenchimul și traveele hepatice trădează prezența Ig la bolnavi la care hipergamaglobulinemia depășea dublul normalului; imunofluorescența a diminuat sau a dispărut în cursul remisiunilor (pl. III, fig. 6). Demonstrații ulterioare au arătat că Ac decelați sînt anti-LSP (6; 50) (pl. III, fig. 7), anti-HBs (97), anti—HH (hialin hepatic) (55) ș. a. (vom reveni pe larg în cap. 8).

În enteropatia glutenică creșterea IgA concordă cu apariția și intensificarea infiltratului plasmocitar intestinal, iar diminuarea concentrației acesteia în ser, cu remisiunea (51).

3.2.1.2. Imunoagresiunea prin complexe imune

Se exprimă îndeosebi în LED, glomerulonefrite, artrita reumatoidă, vasculita, infecții acute și cronice. Complexele imune, formate din unirea uneia sau a mai multor molecule de Ag, cu una sau mai multe molecule de Ac, activează sistemele mediatoare celulare și umorale și provoacă astfel leziuni tisulare. Antigenul poate fi fixat structural (membrană bazală glomerulară) sau secretat (tireoglobulina). Anticorpii, circulanți se prind pe Ag tisular sau, combinîndu-se în circulație, se depun sub forma complexelor imune în diferite țesuturi, mai ales în cele cu vascularizație specială. Alegerea organului de depozitare și fixare depinde de aspectul fizic și chimic al complexelor. Complexele foarte mari sînt epurate de sistemul reticuloendotelial, iar cele foarte mici circulă multă vreme fără a se depune; cele intermediare se fixează pe pereții vasculari. Îndată ce sînt depozitate, complexele imune determină eliberarea de amine vasoactive, ce cresc permeabilitatea vasculară și stimulează aderarea complementului, ajungînd să se fixeze pe membrana bazală. Macrofagele sînt activate, iar LT stimulate să producă factori supresori sau inductori, ce continuă

să demoduleze răspunsul imun. Complementul este activat, componentele C_1, C_3, C_5 căpătînd potențe deosebite. Implicațiile celulare imunitare ale acestor modificări complexează mecanismul leziunilor tisulare (149). Cît privește raportul dintre prezența complexelor imune circulante și apariția leziunilor tisulare avem unele rezerve, în sensul că în diferite afecțiuni pot exista unele fără altele; detectarea lor în circulație nu trebuie să implice în mod obligatoriu și importanța lor patogenică, deși prin potențialul lor patogen sînt de natură să atragă atenția și să genereze discuții. În interpretări este necesar să ținem seama că testele pentru determinarea complexelor imune folosesc metode indirecte care nu le evidențiază numai pe acestea; factori de variabilitate sînt diferiți de la o tehnică la alta. În timp ce prezența complexelor imune circulante caracterizează un număr mare de afecțiuni, paternitatea lor lezională este incertă. Totuși, cel puțin în unele boli, variațiile nivelului lor seric se corelează cu perioadele de activitate și remisiune. Creșterea concentrațiilor ține fie de amplificarea producerii, fie de reducerea catabolismului. Serul unor bolnavi, cu hepatită cronică activă, AgHBs pozitivă, asociată cu artrită a arătat prezența unui crioprecipitat conținînd AgHBs, AcHBs, imunoglobuline și componente ale complementului; asocierea glomerulonefritei este de asemenea semnalată, ca și a poliarteritei nodoase, iar complexul are aceeași compoziție (65). Dacă cel puțin în producerea manifestărilor extrahepatice din hepatita cronică activă complexele imune sînt implicate, rolul lor în producerea leziunilor hepatocitare este discutabil. În ciroza biliară însă, complexele imune sînt prezente în majoritatea cazurilor; concentrația lor serică se corelează cu evoluția, iar granuloamele caracteristice ar pleda pentru rolul lor patogenic (34; 65).

Colita ulceroasă, asociată deseori cu leziuni extrasistemice — eritem nodos, artrită, spondilită anchilopoetică —, prezintă o incidență crescută a complexelor imune circulante, a căror concentrație se calchează pe curba evoluției maladiei și pe răspunsul la tratament (65). Complexele imune pot avea deci un rol patogenic; indiferent că ele se formează în mucoasă sau provin din afară, se găsesc legate de membrana bazală a epiteliului de suprafață din colon. În maladia Crohn, de asemenea investigațiile oferă date similare (32). Și în boala celiacă prezența complexelor imune circulante a fost semnalată în majoritatea cazurilor (37; 51; 65). Cantitatea lor s-a redus odată cu introducerea dietei fără gluten, atestînd rolul patogenic posibil (65).

3.2.2. Imunoagresiunea celulară

Imunoagresiunea celulară se referă la acțiunea citolitică a limfocitelor asupra celulelor-țintă modificate (hepatocite, enterocite etc.). Ea se exercită fie direct, fie prin intermediul unor Ac.

Vom descrie ca model procesul de imunoagresiune celulară desfășurat, mai ales la nivelul parenchimului hepatic și al epiteliului digestiv, de către subpopulațiile limfocitare extrem de active. Pe de o parte, celulele epiteliale suferă modificări și, datorită fracțiunilor antigenice produse și a marcajului cu Ac, constituie „ținte" pentru T_c; pe de altă parte, celulele citolitice din infiltrat, predispuse genetic și activate la rîndul lor de factori externi, sînt atrase de celulele-țintă și inter-

Scanned with OKEN Scanner

vin asupra acestora fie direct (T_c), fie prin intermediul Ac (celule K). Deci, pentru producerea imunoagresiunii celulare este necesară întrunirea mai multor factori, şi anume:

— modificarea self-ului — autoantigene;

— exagerarea activităţii LB — autoanticorpi;

— activarea celulelor citolitice — T_c şi celule K.

3.2.2.1. Imunoagresiunea celulară directă

Activitatea citolitică depinde de statusul metabolic al celulelor efectoare; se caracterizează prin activarea sistemului contractil al membranei celulei citolitice şi prin capacitatea de a omorî succesiv mai multe celule-ţintă. Mecanismul citolizei implică o primă etapă specifică de recunoaştere a markerilor celulei-ţintă; în următoarea etapă, nespecifică, potenţialul citolitic se exprimă prin liză, determinînd formarea în zona de contact a unor molecule active ce se inserează în membrana celulei-ţintă. Degenerescenţa veziculară, ruptura şi fragmentarea marchează distrugerea hepatocitului contactat (84).

3.2.2.2. Imunoagresiunea celulară mediată de anticorpi

Rolul anticorpilor ce intermediază agresiunea citolitică a fost demonstrat prin punerea în contact a unor hepatocite de iepure cu limfocite umane normale, în prezenţa serului de bolnav de hepatită cronică activă (30; 35; 40; 59). Fenomenul, nemaiapărînd după tratarea prealabilă a hepatocitelor cu ser normal sau cu ser patologic, inactivat prin căldură, pledează pentru rolul esenţial al unor Ac antihepatocitari prezenţi numai în serul bolnavilor de hepatită cronică activă; de asemenea, constatarea potrivit căreia serul conţinînd cu predominanţă LT sau LB nu a determinat citoliza în aceeaşi măsură atestă funcţia celulelor K cu receptor Fc (59). Dacă serul bolnav este în prealabil pus în contact cu Ag membranal hepatocitar (LSP), capacitatea sa mediatoare este anihilată; acest fapt demonstrează rolul Ac anti-LSP în imunoagresiunea celulară. De altfel, după cum vom demonstra în continuare (cap. 8), titrul anti-LSP este cu atît mai ridicat cu cît procesul este mai activ histologic şi bogăţia sa în LT este mai mare, indiferent de etiologia hepatitei cronice active.

Anticorpii anti-LSP nu sînt singurii mediatori ai imunoagresiunii celulare din hepatopatiile cronice active. Acestora li se adaugă anticorpii antivirali (AcHBs, AcHBc, AcHBe ş. a.), antihialini (AcHH), antibiliari (în ciroza biliară) etc. Primii însă sînt prezenţi şi activi în toate hepatopatiile cronice agresive, indiferent de etiologie (6; 82) (în cap. 8 vom reveni cu amănunte de structură şi patogenie).

Tot în sfera digestivă, Ac antiepiteliali specifici, cu rol mediator al imunoagresiunii celulare, au fost demonstraţi în gastrita atrofică cu anemie Biermer, colita ulceroasă, maladia Crohn (33; 51; 72). Anticorpii antinucleari intervin în facilitarea agresiunii celulare într-un număr de procese şi boli autoimune: LED, angeitele necrozante, cardita reumatismală, hepatita cronică activă etc.

În privinţa elementelor citolitice ne-am limitat numai la limfocite (T_c şi celule K), întrucît în imunopatologia digestivă acesta este factorul prevalent. Dar şi alte celule înzestrate cu receptori au şi îşi demonstrează capacitatea citolitică: granulocitele şi macrofagele. În LED,

Scanned with OKEN Scanner

Planșa I

Fig. 1. — Foliculi limfoizi proeminînd în lumen și înconjurați de vili. Suprața lor este acoperită de celule columnare ai căror microvili sînt înlocuiți de microcreste: celule „M". Microscopie de baleiaj, ×80 (după 104).

Fig. 2. — Celule intestinale „M", identificate prin zona microcutelor caracteristice, înconjurate de microvilii enterocitelor. Microscopie de baleiaj; ×3400 (după 104).

Scanned with OKEN Scanner

Planșa II

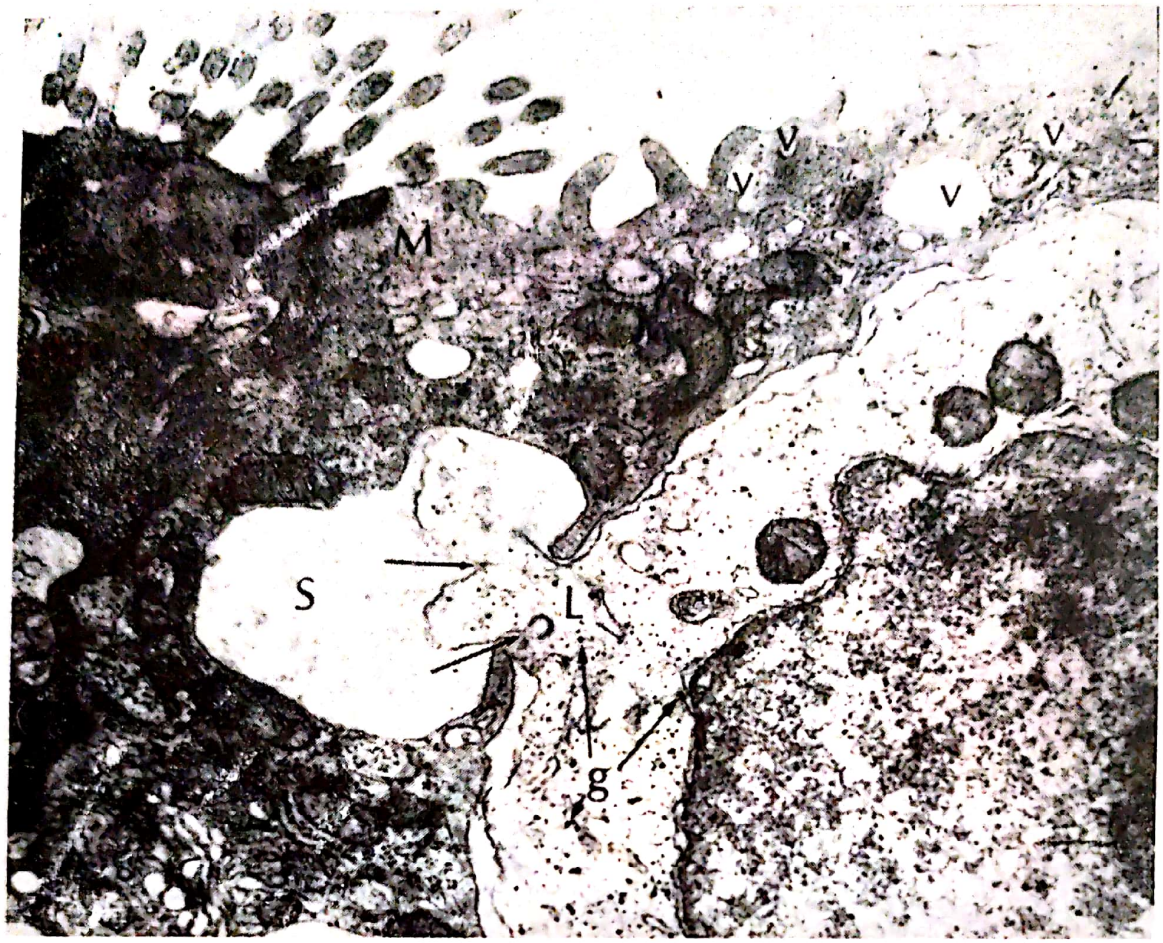


Fig. 3. — La microscopul electronic de mare amplificare (×30 000) se pune în evidență o celulă „M" (M), joncțiunea sa cu un enterocit (E) și raporturile cu un limfocit (L). Se remarcă un pseudopod limfocitar proiectat într-o celulă „M", ca și continuitatea șirului de vezicule (V) din celula „M" în limfocit (după 104).

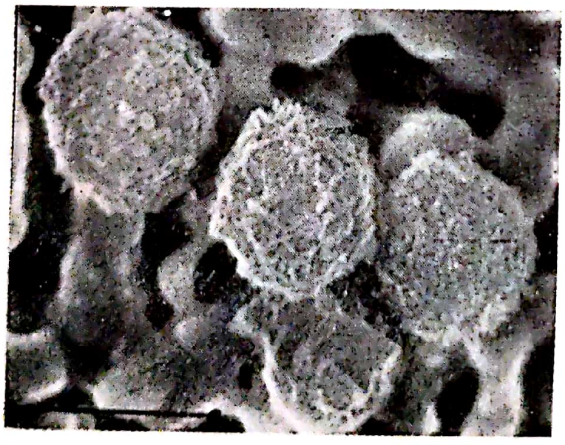


Fig. 4. — Celula Kupffer din ficatul de șobolan alături de o celulă endotelială (E) la microscopul de baleiaj (martorul de mărime = 10 μm). Se remarcă microvilii celulelor Kupffer mici și „noduroși" (după 151).

Fig. 5. — Limfocit legat de un macrofag purtător de antigen în plină replicare (după 118).

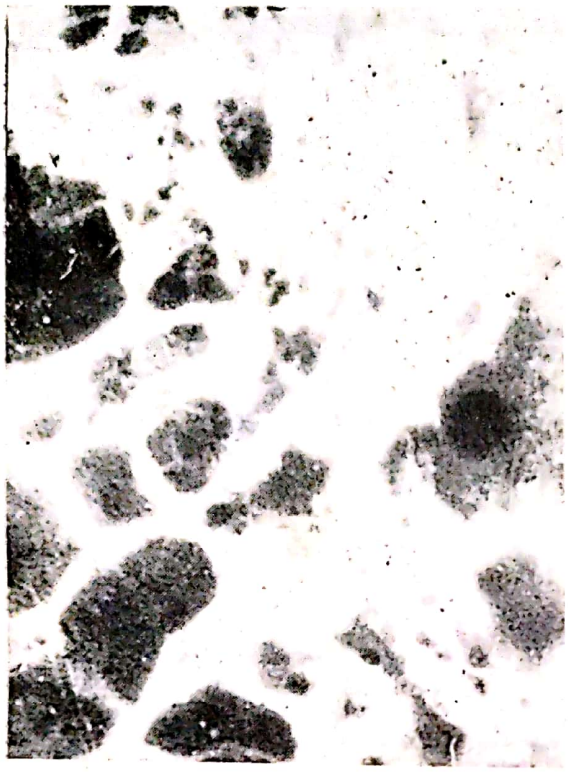


Fig. 6.—Țesut hepatic recoltat prin puncție-biopsie de la un bolnav cu HCA.La tratarea secțiunii cu ser antiglobulinic fluorescent se pune în evidență prezența imunoglobulinelor în infiltratul portal și intraparenchimal (după 93).

Fig. 7.—Demonstrarea legării imunoglobulinei anti-LSP de membrana hepatocitelor pe secțiune de ficat uman la criostat; marcare cu peroxidază (× 500) (după 6).

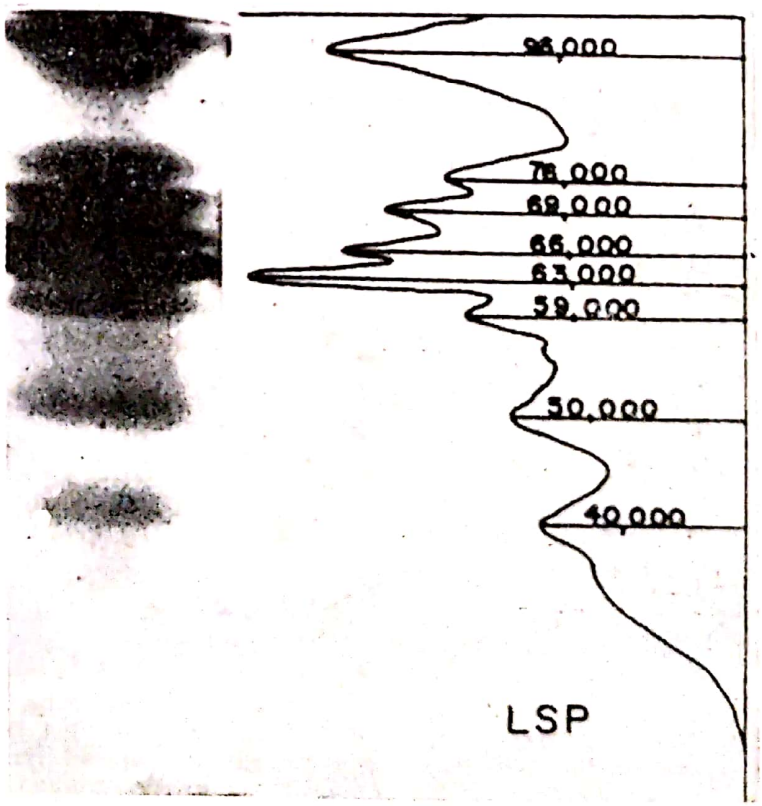


Fig. 8. — Migrarea electroforetică a moleculelor de LSP pe gel de poliacrilamidă (met. SDS—PAGE) (după 6).

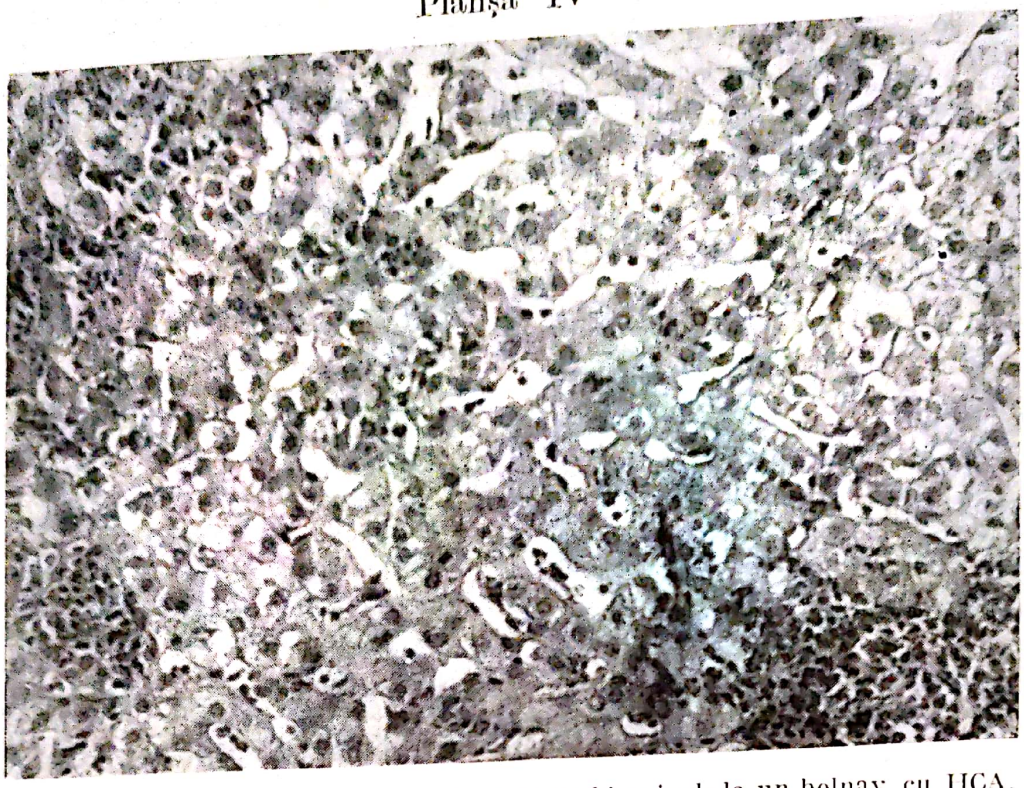


Fig. 9. — Secțiunea de ficat extras prin puncție-biopsie de la un bolnav cu HCA. Se remarcă bogăția infiltratului limfoplasmocitar și distrofia-necroză hepatocitară la zona de contact (hematoxilină-eosină ; × 63 (după 91).

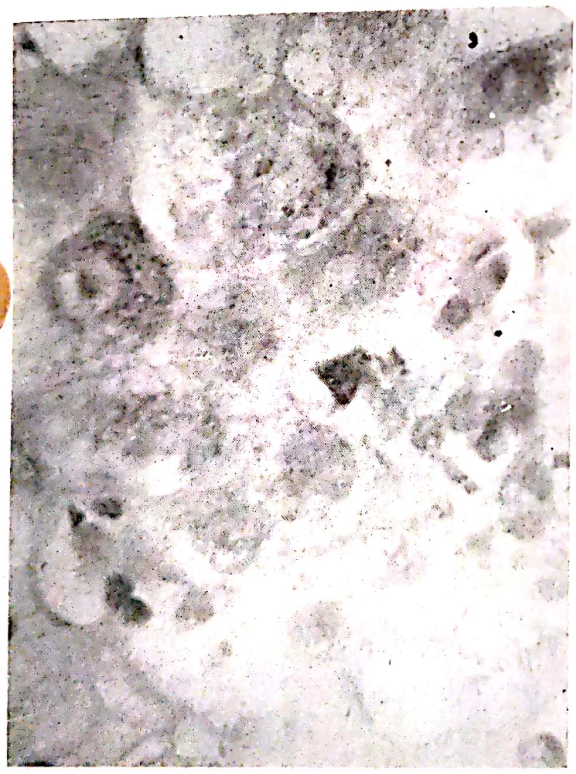


Fig. 10. — Secțiune de ficat extras prin puncție-biopsie de la un bolnav cu HCA ; aspect caracteristic de „piece meal necrosis" (verdemetil-pironină ; × 200) (după 91).

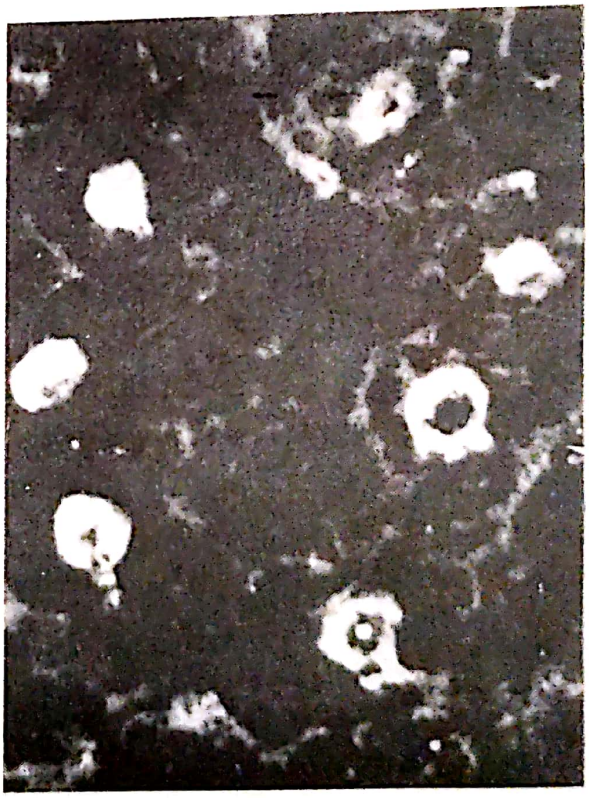


Fig. 11. — Secțiune de ficat tratată cu serul unui bolnav de HCA, apoi cu ser antiglobulină umană fluorescent. Au fost marcați nucleii, membrana nucleară și nucleolii ; × 1000 (după 106).

gruparea granulocitelor în jurul nucleului marcat de Ac antinucleari definește cunoscutul fenomen de degradare; tot acestea își exercită potențialul citolitic și în angeitele necrozante, iar alături de celula K în hepatita alcoolică. De asemenea, macrofagele, sub diferitele lor forme, de la histiocite pînă la celule Kupffer, intervin în procesul de imunoagresiune celulară (vom reveni pe larg în cap. 4).

3.3. Demodularea răspunsului imunitar

Reglarea răspunsului imunitar este complexă și are un caracter dialectic; i-am consacrat o parte din cap. 1, insistînd asupra cuplului „inducție — represie".

Capacitatea factorilor inductori de a-și comanda propria represie și a celor represori de a-și inhiba proprii lor stimulatori, fenomene manifestate la diferite nivele și relee, explică atît mobilitatea sistemului (57; 113), cît și multitudinea combinațiilor patogenice, estimate la 10^{11} posibilități de îmbolnăvire (7). Intervenția în orice punct poate provoca dezechilibrul și determina „demodularea imună". Aceasta se exprimă în final — după ce în „cutia neagră" a sistemului s-au produs numeroase modificări — prin insuficiența sau excesul de reacție imunitară; de altfel, așa se și clasifică simplist manifestările imunitare. Există însă o categorie, neclasificabilă bimodal, în care sînt evident exprimate și deficiența și agresiunea, așa-zisele „boli autoimune". Investigarea lor a dus, pe de o parte, la înțelegerea unității dialectice dintre cele două laturi contradictorii ale răspunsului imun și a determinat, pe de altă parte, recunoașterea unei părți din modificările descrise în bolile autoimune și în alte afecțiuni (genetice, infecțioase, metabolice).

Fiziopatologia proceselor imune s-a lărgit tot mai mult, cuprinzînd numeroase boli, sindroame și semne. Se capătă uneori impresia universalității imunopatologiei. În etapele de maximă dezvoltare a unei discipline științifice pericolul exagerărilor este inerent. Dar „est modus in rebus".

În demodularea imună a sistemului distingem: locuri de intervenție și factori de intervenție.

3.3.1. Locurile de intervenție

Constituite din punctele nodale celulare — în principal limfocite — locurile de intervenție pot fi oriunde, pe celula stem, pe linia LT, pe macrofag și plasmocit.

3.3.1.1. Limfocitul T

Acesta poate deveni deosebit de activ sub influențe externe și interne, exagerîndu-se acțiunea sa citolitică și stimulînd insuficient linia depresoare (113). Prima consecință este reducerea numărului T_s din circulație cu mult sub 1/3 din totalul LT și acumularea elementelor citolitice la nivelul organului lezat. Fenomenul se produce pe un fond disgenetic sub influența unor factori virali, metabolici sau criptogenetici și caracterizează o seamă de afecțiuni cronice imunopatologice: LED, hepatita cronică activă, colita ulceroasă, angeita necrozantă etc. Consecința următoare este scăparea de sub controlul supresor a limfocitului efector, ajungîndu-se la o supremație numerică și funcțională a sa (113).

Scanned with OKEN Scanner

3.3.1.2. Limfocitul B

Dacă limfocitul T_h reușește să readucă activitatea T_s la normal, sistemul se reechilibrează; dacă acesta din urmă nu răspunde, LB stimulat de T_h evoluează spre plasmocit, element anticorpoformator. Apare astfel hiperproducția de Ig, în primul rînd Ac solicitați de Ag pătrunse în sistem (virusuri, bacterii etc.), ca și de autoantigene apărute prin eliberarea sub modificarea self-ului, de exemplu fragmente nucleare în lupus sau LSP membranal în hepatite; cu autoanticorpi intermediari necesari acțiunii citolitice a celulelor K, cercul vicios se închide.

Dar și hiperproducția de Ig poate exercita un feed-back negativ asupra LB și a T_h și împreună asupra T_s; echilibrul ar putea fi restabilit dacă factorii determinanți primari sau secundari nu și-ar continua intervenția. Se ajunge astfel la un cerc vicios — adevărate circuite reverberante — datorită cărora procesul imunopatologic — demodularea imună — se autoîntreține.

În cercul principal al demodulării imune jocul central îl face „balanța clonală" (117) între T_s și T_h. Un exces de răspuns umoral poate fi dat tot așa de bine de o creștere a activității T_h, ca și de o scădere a celei T_s. Ecuația se inversează în imunodeficiența umorală: T_h scăzut sau T_s crescut. Practic, în imunopatologie, hiperactivitatea T_h determină formarea de autoanticorpi împotriva unor celule sanguine (hematii, leucocite, trombocite) sau parenchimale (ficat, intestin, stomac). Reducerea activității T_s intervine în LED, anemia hemolitică, scleroza multiplă, colitele cronice nespecifice, hepatitele cronice ș. a. În cap. 1 sînt descrise și figurate (fig. 5 *a*, *b*) toate corelațiile directe și inverse efectuate prin mediatori moleculari (limfokine) sau macromoleculari (Ag, Ac), între diferitele linii celulare monoclonale care realizează modularea răspunsului imun (57). Limfocitul inductor principal, T_h, este nu numai stimulator în relațiile T—T și T—B, dar și în relațiile cu macrofagul (113). Acesta din urmă lipsit de factorii de activare secretați de LT sau devenit deficient din motive intrinseci nu își mai îndeplinește integral funcțiile sale în realizarea răspunsului imun. În primul rînd va suferi inducția proliferării LT; în al doilea rînd vor interveni defecte în controlul genetic al self-ului; în al treilea rînd, prin afectarea receptorilor săi Fc, va fi redusă fagocitoza; în sfîrșit, prin reducerea secreției de monokine va determina tulburări în ansa aferentă a răspunsului imun (fig. 8) (118).

Deci locurile de intervenție în producerea demodulării imune pot fi toate stațiile celulare de pe liniile limfocitare T și B, ca și macrofagul; dar nu-i mai puțin adevărat că defecte primare în comportarea T_h sau a LB pot genera procese imunopatologice.

3.3.2. Factorii de intervenție

Factorii de intervenție în demodularea imună sînt variați; unii sînt predispozanți, de obicei genetici, alții sînt declanșatori, de cele mai multe ori exogeni.

3.3.2.1. Determinismul genetic al demodulării imune

Afirmația se sprijină pe constatarea că anumite tipuri genetice din sistemul major de histocompatibilitate (MHC) predomină în bolile autoimune. Astfel, HLA-B8 este de

3—4 ori mai frecvent, iar Dw3 de 2—3 ori, asociația lor caracterizînd 80% din bolnavii cu hepatită cronică activă (37; 44; 74; 79). Locusul HLA-Dw3 caracterizează adenocirozei, ar acționa în același fel (61). Metildopa induce fenomene autoimune, inhibînd de asemenea activitatea T_s (63), iar acizii biliari o inhibiție semnificativă a TBL (38).

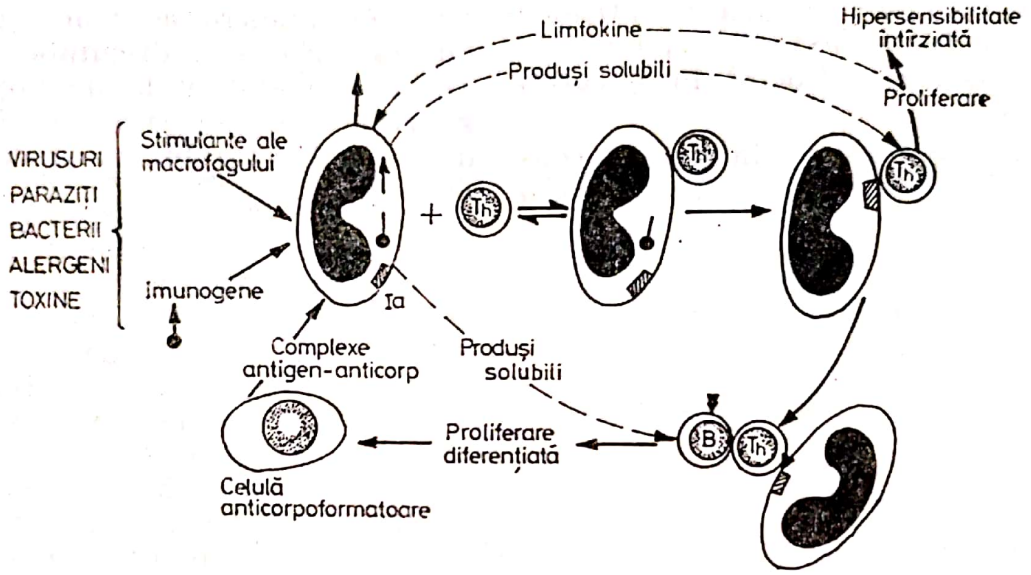


Fig. 8. — Rolul macrofagului în reglarea răspunsului imunitar (după 118).

frecvent bolnavi cu enteropatie glutenică, tireotoxicoză, LED etc. Un dezechilibru genetic la nivelul HLA-B8-Dw3 poate interfera cu reglarea imună (74). Investigațiile au evidențiat rolul antigenului HLA-B în determinarea specificității și a numărului de celule K citolitice, iar antigenul HLA-D în echilibrul dintre limfocitele T și B și între acestea și macrofag (79).

3.3.2.2. Factorii plasmatici

În modularea, respectiv demodularea imună intervin și factorii plasmatici. O lipoproteină serică (VLDL) de origine hepatică (18), cu rol inhibitor asupra T_s (24), este eliberată în cantități crescute în cursul citolizei hepatocitare, accentuînd citopenia T_s. α-fetoproteina, un alt produs hepatocitar secretat în cantitate mult crescută în cursul

3.3.2.3. Factorii determinanți exogeni

Dintre aceștia, virusurile sînt mai frecvent incriminate. Presupunerile încep cu intervenția lor chiar asupra celulei stem limfocitare, iar certitudinile se exprimă mai ales în imunopatologia hepatică. Modalitatea de acțiune a virusurilor asupra sistemului imun este directă sau indirectă; prima interesează elementele celulare limfocitare, fie în perioada intrauterină, fie ulterior. Cazurile în care se susține determinarea virală a demodulării imune sînt din categoria imunodeficienței T_s: LED, hepatită cronică activă, maladia Crohn ș. a. Intervenția indirectă în demodularea imună se produce prin leziunile induse asupra celulelor-țintă; în hepatita cronică activă, AgHBs situat citoplasmatic juxta membranal (3), ca și eliberarea de self membranal modificat (LSP).

Scanned with OKEN Scanner

stimulează anticorpogeneza specifică cu rol de seamă în autoîntreținerea imunoagresiunii.

3.3.2.4. Factorii nutriționali

Aceeași modalitate de intervenție în demodularea imună se atribuie și altor factori externi: glutenul în boala celiacă, alcoolul în hepatita toxică.

Este necesar să înțelegem conceptul de demodulare imună ca o tentativă de etapă, efectuată în scopul ordonării unui material imens obținut în procesul de cunoaștere a unui fenomen complex și tinzînd la înțelegerea imunopatologiei, cu intenții practice de diagnostic și tratament. Lacunele acestui concept sînt numeroase și prin aceasta interpretările sînt discutabile. Conceptul demodulării în imunopatologie poate fi folosit ca un instrument, mereu restructurabil, în procesul de cunoaștere.

Scanned with OKEN Scanner

4. Fiziopatologia imunitară digestivă

În capitolul precedent am structurat fiziopatologia imunitară în general, în intenţia de a crea cadrul în care se înscrie fiziopatologia imunitară digestivă în special. Cu scopul de a asigura bazele diagnosticului şi tratamentului bolilor imune hepatice şi gastrointestinale (părţile a II-a şi a III-a ale monografiei), în capitolul de faţă vor fi prezentate caracterele fiziopatologice ale acestora şi în special mecanismele de producere şi întreţinere a lor. Afecţiunile vizate au comun imunoagresiunea asupra epiteliului digestiv, declanşată de factori infecţioşi, toxici sau alimentari, şi cuprind: hepatitele cronice active, gastritele cronice atrofice, enteropatia glutenică şi colitele cronice nespecifice. Procesul imunoagresiv autoîntreţinut este exprimat prin exacerbarea activităţii anticorpoformatoare (LB) şi citolitice (T_c şi celule K) scăpate de sub controlul imunosupresor deficient (T_s).

4.1. Modificările imunitare digestive primare

Majoritatea afecţiunilor imunitare, cum sînt cele consemnate mai sus, au la bază modificări imunitare digestive primare. Sînt însă boli imunitare sistemice care interesează şi aparatul digestiv şi în care modificările locale sînt secundare. Insistăm în acest subcapitol asupra proliferării imunocelulare, inclusiv modificarea raportului T_h/T_s, şi asupra alterării anticorpogenezei.

4.1.1. Proliferarea celulară

Proliferarea celulară interesează celulele citolitice, LB (plasmocitele) şi macrofagele (celulele Kupffer, histiocitele) din infiltratul mezenchimal para- sau subepitelial.

4.1.1.1. Celule citolitice

S-a constatat o precumpănire a acestora, ajungînd în ficat pînă la 80% din celulele mononucleare (48). Ele se află într-un contact strîns cu epiteliul, exercitîndu-şi activitatea citolitică asupra celulelor-ţintă (58). Dacă în hepatita cronică activă fenomenul este evident, în colitele cronice nespecifice investigaţiile nu au generat date convergente (33; 72).

4.1.1.2. Plasmocite

Infiltratul plasmocitar ca rezultat al activării LB, în urma acţiunii stimulatoare crescute a T_h caracterizează infiltratul agresiv în toate procesele imunolezionale ale aparatului digestiv (pl. IV, fig. 10 şi pl. VII, fig. 19.). Atît în colita ulceroasă (33) şi în boala Crohn, cît

și în enteropatia glutenică (51) și în hepatita cronică activă (86), bogăția în plasmocite a infiltratului inflamator trădează o intensă anticorpogeneză privind în primul rînd producerea Ac specifici, mediatori ai acțiunii citolitice (6; 11).

4.1.1.3. Macrofage

Sub diferite forme (histiocite, celule Kupffer), macrofagele se acumulează în toate procesele imunoagresive digestive. Remarcăm înmulțirea și mobilizarea celulelor Kupffer în hepatitele cronice active și a macrofagelor în colitele cronice nespecifice (11; 107 bis).

4.1.2. Modificarea raportului limfocitar (în sînge și în țesuturi)

Raportul dintre numărul de limfocite T_h și T_s este diferit în sîngele circulant și în țesutul lezat. Astfel, cercetările efectuate în hepatitele cronice active au arătat o creștere a sa față de normal în sînge (atît pe seama creșterii numărului de celule T_h, cît și a scăderii celui reprezentînd T_s) (49). În infiltratul lezional raportul se inversează (105). În colitele cronice nespecifice, atît în colita ulceroasă cît și în boala Crohn, raportul nu suferă modificări semnificative, T_s și T_h scăzînd în aceleași proporții în sîngele periferic (107 bis).

4.1.3. Alterarea anticorpogenezei (în sînge și în țesuturi)

Alterarea anticorpogenezei se produce îndeosebi prin exagerarea acesteia și caracterizează majoritatea proceselor imunopatologice digestive. Este expresia proliferării masive a LB, observată atît în sîngele circulant, cît și în infiltratul lezional. Hipergamaglobulinemia este regula în etapele active de boală și este de obicei policlonală cu predominanță. Astfel, IgG au concentrații serice crescute atît în ser, cît și în țesutul lezat, în hepatitele cronice active virale la care serul cu anticorpi fluorescenți anti-IgG marchează infiltratul portal și inter- și intralobular; în cirozele biliare este precumpănitoare creșterea IgM. În enteropatia glutenică, colita ulceroasă și gastrita atrofică LB purtătoare de IgA sînt de 2—3 ori mai frecvente (33; 47; 51); în colita ulceroasă creșterea cea mai importantă, în perioadele active, este însă a LB cu IgG (11; 33).

Exacerbarea răspunsului imun umoral exprimă în bună măsură producerea de anticorpi anticelulari, antivirali, antigluten, antihialin, anticorpi care mediază agresiunea citolitică. Marcajul celulelor epiteliale țintă este evident în hepatitele cronice active (6), enteropatia glutenică (51) și gastrita atrofică cu anemie Biermer (47), dar nu a putut fi demonstrat încă în colitele cronice nespecifice (72). În unele afecțiuni imunitare digestive Ig reprezintă autoanticorpi (ficat, stomac); în altele, hiperproducția de Ig constituie epifenomene în desfășurarea proceselor patologice (colitele cronice nespecifice), lanțuri imunopatologice secundare.

4.2. Mecanismul imunitar de cronicizare

În imunopatologia digestivă se înscriu afecțiuni grave, avînd evoluție îndelungată cu remisiuni și recidive și comportînd un prognos-

tic rezervat. În patogenia lor se recunosc doi factori:

— agenţi etiologici cunoscuţi sau ignoraţi care lezează epiteliul digestiv la un moment dat şi eventual repetat în continuare;

— predispoziţia spre demodulare imună.

Din concurenţa lor iau naştere auto şi/sau heteroantigene şi Ac care mediază acţiunea distructivă a celulelor citolitice. Imunoagresiunea este astfel pornită şi demodularea răspunsului imun instalată; procesul morbid se cronicizează prin autoîntreţinere.

4.2.1. Distrofia parenchimului

Fie că este vorba de parenchimul hepatic, fie de epiteliul glandular şi de acoperire al stomacului, intestinului sau colonului, distrofia celulară pînă la necroză apare, la un moment dat, exprimată sau nu clinic sau paraclinic. Virusurile, frecvent incriminate, dar nu întotdeauna recunoscute, în hepatitele cronice active şi în unele leziuni gastrointestinale, alcoolul, glutenul şi altele produc leziuni celulare primare. Dacă în hepatitele cronice active virale şi alcoolice „primum movens" este recognoscibil, în cirozele biliare, gastritele cronice atrofice, colitele cronice nespecifice el este numai presupus.

4.2.1.1. Autoantigenele

Autoantigenele sînt eliberate în urma leziunii celulare. Fracţiuni hepatocitare, ca LSP membranal, mitocondrii, fragmente nucleare, devin antigenice, în cursul hepatitelor acute de diferite etiologii. Dacă Ag membranal este specific pentru ficat, celelalte Ag celulare nu caracterizează nici organul, nici specia. De aceea s-a acordat o atenţie deosebită fracţiunii LSP în anticorpogeneza mediatoare a imunoagresiunii hepatice (67). Aşa cum se va arăta pe larg în partea a II-a (cap. 8), titrul Ac-LSP este ridicat în hepatitele acute şi se păstrează ca atare în cazurile ce se cronicizează, scăzînd în cele ce evoluează spre vindecare. Este interesant de remarcat corelaţia dintre acest titru şi gradul leziunii hepatocitare, exprimat histologic.

Ceilalţi autoanticorpi anticelulari caracterizează prin prezenţa şi titrul ridicat formele active de boală: antinucleari (AcN) şi antimitocondriali (AcM), anticitoplasmatici (AcC) şi antihialin (AcHH). AcM sînt cvasicaracteristici pentru cirozele biliare, iar AcHH pentru hepatitele alcoolice.

În gastritele cronice atrofice grave se evidenţiază Ac anticelulă parietală (AACP) la jumătate din cazuri, iar la cele întovărăşite de anemie Biermer, la majoritatea. La acestea din urmă apar şi Ac antifactor intrinsec (AAFI) sub formă de IgA în sucul gastric şi de IgG în sîngele circulant (vezi cap. 9).

În boala celiacă provocată de gluten (enteropatia glutenică) — afecţiune analizată pe larg în cap. 9 — s-a semnalat inconstant prezenţa Ac antigluten în secreţia intestinală, sînge şi mucoasa enterală. Deşi aceştia nu au putut fi incriminaţi în imunoagresiunea intestinală, s-a constatat prezenţa unor Ac mediatori ai citolizei enterocitelor marcate cu α-gliadină.

În colitele cronice nespecifice (colita ulceroasă, boala Crohn) s-a demonstrat în raport cu martorii o mare aglomerare de LB purtătoare de IgG (de 10—30 de ori mai numeroase) şi de IgA (de 2 ori mai multe), îndeosebi în perioadele de activitate ale bolii. Nu s-a putut preciza pînă în prezent dacă anticorpogeneza exa-

Scanned with OKEN Scanner

gerată este stimulată de autoantigene, dar, foarte probabil, nu constituie numai un răspuns la Ag bacteriene intestinale. De altfel, un tablou similar există și în gastita cronică atrofică.

4.2.1.2. Heteroantigenele

Exprimînd indirect distrofia celulară, heteroantigenele, markeri ai factorilor etiologici, ca și Ac provocați de acestea, intervin în mecanismul cronicizării. Prototipul lor în patologia digestivă sînt Ag virale. În hepatita acută virală în curs de cronicizare capacitatea de epurare a virusurilor (B și NANB) și a antigenelor sale este defectuasă. În infecția cu virus B, Ag de miez (AgHBc) se cantonează în nucleu, iar Ag de suprafață (AgHBs) în citoplasmă (3). Anticorpogeneza exagerată (AcHBs) determinată de acumularea fracțiunilor antigenice virale se evidențiază în sîngele circulant și juxtahepatocitar, unde intervin în procesul de imunoagresiune (vezi cap. 8).

Tot printre heteroantigene se situează hialinul hepatic (alcoolic), și glutenul (alimentar), asupra cărora ne-am oprit mai sus.

4.2.2. Activarea mezenchimului

Activarea mezenchimului este conjugată cu distrofia parenchimului în fiziopatologia cronicizării. Procesul comportă atît producerea infiltratului inflamator, cît și proliferarea elementelor imunitare (local și general) (22). Infiltratul inflamator este caracterizat în toate afecțiunile cu patogenie imună ale aparatului digestiv, prin acumularea de limfocite, plasmocite și macrofage. Întinderea și intensitatea sa variază în raport cu gradul de activitate al bolii și este direct proporțional cu gravitatea leziunilor epiteliale, indiferent de afecțiune și de localizare. Atît în hepatita cronică activă, cît și în boala celiacă, de exemplu, infiltratul inflamator este bogat și dominat de limfocite (mici). Proporția plasmocitelor crește cu intensitatea bolii și cu situarea ei mai distal în segmentele tubului digestiv. Macrofagele prezintă particularități în funcție de boală : celule Kupffer în ficat, celule epitelioide în granulomul din boala Crohn ș. a. Desigur, există deosebiri ale procesului inflamator și în funcție de structura organului. Este remarcabil contactul strîns dintre mezenchimul infiltrat inflamator și parenchimul glandular, ca și răsunetul primului în ultimul, denotînd conflictul lezional dintre ele și natura lor.

Proliferarea elementelor imunitare este manifestată local (activarea mezenchimului) și general. Celula dominantă în infiltrat este limfocitul mic, identificat prin rozetare a fi limfocit T, iar prin anticorpi monoclonali, supresor/citotoxic (OKT 5, OKT 8). Dacă în hepatita cronică activă și în enteropatia glutenică activitatea citolitică este demonstrată (vezi cap. 8 și 9), în colitele cronice nespecifice rezultatele investigațiilor sînt discutabile (vezi cap. 10). În același timp cu acumularea de limfocite citolitice la nivelul leziunilor în stadiile active ale bolii, în sîngele circulant se constată o reducere a numărului de limfocite T, în primul rînd a T_s. În schimb, determinările arată proporția crescută a T_h. Modificările celulare din sîngele circulant, evidente în hepatitele cronice active, nu au fost încă studiate în celelalte afecțiuni digestive.

Limfocitele B, mai ales în forma lor activată anticorpoformatoare — — plasmocitele — marchează feno-

Scanned with OKEN Scanner

menul de proliferare imunitară cu expresie tisulară în toate imunopatiile aparatului digestiv. Este remarcabil faptul că prezenţa şi numărul lor în infiltratul lezional sînt direct proporţionale cu gradul de activitate al bolii, dispărînd în cursul remisiunilor. Fenomenul este pregnant exprimat în hepatitele cronice active de toate etiologiile, în enteropatia glutenică, în boala Crohn şi în colita ulceroasă, atestînd aspectul imunoagresiv al procesului de cronicizare (vezi 3.2.).

Tot pe latura proliferării elementelor imunitare în cadrul mecanismelor de cronicizare se situează şi modificările cantitative şi calitative ale macrofagelor (vezi 4.1.1.).

4.2.3. Autoîntreţinerea procesului (imunodeficienţa şi imunoagresiunea)

Autoîntreţinerea procesului de cronicizare, exprimat prin conflictul dintre mezenchimul activat şi parenchimul distrofic, are la bază dezechilibrul T_s — T_h. De modificarea acestui raport funcţional imun esenţial se leagă şi alte dereglări în lanţ, constituind ceea ce am denumit mai sus demodularea imună (vezi 3.3.). Atît în cazul hepatopatiilor, cît şi în cel al enteropatiilor imune slăbirea controlului supresor al limfocitului (T_s) îngăduie activitatea stimulatoare (T_h) exagerată atît asupra citolizei, cît şi asupra anticorpogenezei (LB — plasmocit). T_s, protectorul self-ului, devenit deficient, favorizează agresiunea imună prin exces asupra self-ului însuşi. Îmbinarea dialectică dintre imunodeficienţă şi imunoagresiune stă la baza autoîntreţinerii procesului de cronicizare hepatică şi intestinală.

Indiferent de etiologie — virală sau toxică — modificările hepatocitare determină eliberarea unor componente ale self-ului nuclear, citoplasmic şi membranal, care canalizează activitatea anticorpoformatoare exagerată spre Ac mediatori ai citolizei. Investigarea histologică, testele de transformare blastică a limfocitelor şi de inhibiţie a migrării leucocitelor şi macrofagelor (cu factori specifici şi nespecifici), explorări efectuate periodic, demonstrează dinamica imunitară a procesului de cronicizare hepatică (vezi cap. 8).

Aspecte lezionale similare, ca şi modificări asemănătoare ale răspunsului imun celular şi umoral sînt în bună măsură înregistrate, şi pe cale de cunoaştere mai amplă, în gastrita cronică atrofică (cu anemie Biermer), enteropatia glutenică, boala Crohn şi colita ulceroasă. Existenţa la nivelul intestinului a unui aparat limfatic bogat şi a unei solicitări antigenice variate, ample, îngreuează, deocamdată, discernerea fenomenului de epifenomen (vezi cap. 9 şi 10).

4.3. Modificări imunitare digestive secundare

Dintre bolile sistemice imunitare unele se manifestă şi la nivelul aparatului digestiv sau au repercusiuni asupra diferitelor componente ale acestuia.

4.3.1. Tubul digestiv în hiperplaziile sistemice

Printre modificările imunitare digestive apărute în cadrul bolilor generale imunitare, pe prim plan se situează diferitele limfoame. Interesarea structurilor imunitare sau

Scanned with OKEN Scanner

extraimunitare digestive în cursul proliferărilor maligne se exprimă, pe de o parte, prin fenomene specifice imunitare, iar pe de altă parte prin fenomene specifice digestive. Acestea din urmă sînt morfologice (sindroame tumorale) sau funcţionale (sindroame de malabsorbţie).

Astfel, în 1/3 din cazuri boala Hodgkin are localizări hepatice, iar limfoamele nehodgkiene au frecvente localizări intestinale şi chiar gastrice.

4.3.2. Tubul digestiv în imunodeficienţa sistemică

Interesante de remarcat sînt acele limfopatii care alterează imunitatea locală digestivă, determinînd complicaţii infecţioase şi nutriţionale şi trădîndu-se numai ulterior ca limfoame. Astfel sînt hipogamaglobulinemiile prin imunodeficienţă celulară. La acestea secreţia redusă de gamaglobuline este consecinţa unor T_h defectuase, care ulterior proliferează tumoral în plăcile Peyer şi ganglionii mezenterici: spre deosebire de agamaglobulinemiile prin deficienţă imunoumorală (LB), hipogamaglobulinemiile menţionate (mai ales IgA) provoacă malabsorbţie, poate prin intermediul exacerbării activităţii bacteriene şi infestării parazitare intestinale. Reducerea sintezei de IgA, secretor intestinal, cu consecinţe septice şi nutriţionale, se produce în boala lanţurilor α, în care plasmocitele deviate malign şi proliferate produc numai lanţurile grele ale IgA; numai după o perioadă de evoluţie a malabsorbţiei, consecutivă scăderii capacităţii de apărare imună a mucoasei intestinale, explorarea imunoelectroforetică identifică boala.

În linii mari, reducerea concentraţiei serice a Ig (vezi 3.1.2.) se produce fie prin deficit de sinteză (ca în situaţiile expuse mai sus), fie prin consum exagerat (în unele boli infecţioase cronice de lungă durată), fie, în sfîrşit, prin pierderi inclusiv prin mucoasa intestinală. Ultimul este cazul limfangectaziei intestinale (enteropatia exudativă), în care odată cu eliminarea exagerată în lumenul intestinal a albuminei se produce şi o însemnată pierdere de Ig.

Fiziopatologia modificărilor imunitare digestive secundare este deosebit de complexă, deoarece cercurile patologice care se închid cuprind trei laturi intricate: reacţia imună (generală şi locală), reacţia digestivă (de secreţie şi digestie) şi reacţia mediului intestinal (simbiotică sau agresivă).

Scanned with OKEN Scanner

5. Mijloace generale de investigație și intervenție

5.1. Principii de explorare

Investigația pentru diagnostic în imunopatologia digestivă trebuie să țină seama de ubicuitatea sistemului imun, de existența dominantei de focar, de corelația cu organul digestiv afectat, de specificitatea relativă și fiabilitatea tehnicilor de explorare. Ținînd seama că tubul digestiv este atît un organ imunitar (plăcile Payer) de limfopoeză și anticorpogeneză, cît și un baraj în calea Ag din mediul lumenal și în același timp un aparat de asigurare a nutriției generale, cu răsunet asupra homeostaziei generale imune însăși, investigația implicațiilor sale imunitare este complexă. Este de asemenea de subliniat întinderea enormă a suprafeței de contact cu mediul extern a tubului digestiv și marea sa plasticitate, particularități ce îngăduie numeroase posibilități lezionale, dar și mari capacități de reacție și rezerve funcționale.

Principiile de investigație imunologică a aparatului digestiv cuprind cu necesitate :

— abordarea mai multor linii imunitare ;

— abordarea mai multor laturi patogenice ;

— repetarea periodică (dinamica) ;

— sinteza pentru diagnosticul final.

5.1.1. Abordarea mai multor linii imunitare

Operațiunea se realizează prin investigarea răspunsului imun celular și umoral, ca și a markerilor factorilor etiologici (tehnicile vor fi expuse în cap. 7).

5.1.1.1. Răspunsul imun celular

Răspunsul imun celular este investigat direct și indirect, in vivo și in vitro, pentru a aprecia echilibrul și dezechilibrul limfocitar. Imunodeficiența în limfocite T_s poate fi corect estimată in vitro cu ajutorul Ac monoclonali OKT 8 ; abaterile sînt mari mai ales în hepatitele cronice active, atît în sîngele circulant (diminuare), cît și în țesutul lezat (aglomerare). Tehnica nefiind la îndemînă, se folosește metoda rozetării. Cum dezechilibrul T_s — T_h se face prin modificări în sens invers (T_s scade, iar T_h crește), folosirea rozetării este expresivă cînd fenomenul privește mai ales T_s, cum se și întîmplă mai frecvent. În unele laboratoare se investighează raportul T_s/T_h cu ajutorul testului de transformare blastică a limfocitelor după stimulare nespecifică cu mitogeni : PHA evidențiază ambele populații limfocitare, ConA mai ales limfocitul T_s. Consemnăm valoarea practică a folosirii mitogenului PHA in vivo ;

Scanned with OKEN Scanner

intradermoreacţia la PHA, corelîndu-se bine cu testul de transformare blastică la acelaşi mitogen, este slabă sau absentă în formele active de boală (12).

Pentru aprecierea liniei limfocitare B, hiperactivă în imunopatiile digestive de obicei, se foloseşte mitogenul PWM ca stimulant al transformării blastice. O altă tehnică este aceea a rozetării EAC.

Dar pentru această linie, cea mai expresivă investigaţie directă este estimarea prezenţei şi intensităţii infiltratului plasmocitar în ţesuturile prelevate prin biopsie (ficat, intestin, colon). Tot pe aceleaşi preparate se poate urmări activarea macrofagelor.

In vitro se pot face aprecieri cu referire la răspunsul imun celular cu ajutorul tehnicilor de inhibare a migrării celulare.

5.1.1.2. Răspunsul imun umoral

Acesta poate fi măsurat simplu prin urmărirea concentraţiei serice a γ-globulinelor cu ajutorul electroforezei. Creşterea lor exprimă imunoagresiunea, dar nu întotdeauna. Dozarea directă a Ig serice (IgG, IgA, IgM) prin imunodifuzie sau imunoelectroforeză este mai fidelă şi mai precisă; ea prezintă dominanţe diferite în unele forme particulare de boală (enteropatii, colite, ciroză biliară). În imunodeficienţă cu hipogamaglobulinemie, imunodifuzia este revelatoare în boala lanţurilor grele, precizînd diagnosticul.

Investigarea cantitativă a componentelor complementului, ca şi tehnicile de evidenţiere a complexelor imune circulante sau fixate se utilizează de asemenea în imunopatologia digestivă.

5.1.1.3. Markerii factorilor etiopatogenici

Tehnicile de investigare în ser privesc mai ales markerii virali ai hepatitelor (virusul B şi NANB). Antigenele (AgHBs, AgHBc, AgHBe) şi anticorpii (AcHBs, AcHBc, AcHBe) pot fi decelaţi cu probabilitate (în funcţie de titru) prin imunodifuzie, imunoelectroforeză şi cu certitudine (inclusiv variaţiile titrului lor) prin metode mai precise (RIA, ELISA). Căutarea anticorpilor antihialin alcoolic, antigluten, antifactor intrinsec nu a intrat încă în practica diagnosticului curent. Factorii incriminaţi în patogenia imună a bolilor digestive pot fi identificaţi in vitro şi prin testele de inhibiţie a migrării leucocitelor sau macrofagelor; astfel sînt componenţii celulari hepatocitari enterocitari ş. a.

5.1.2. Abordarea mai multor laturi ale procesului imunopatologic (morfologică, funcţională, biochimică, clinică)

Acest fel de abordare este justificată de existenţa unei îmbinări în plan morfologic, cît şi funcţional şi clinic. Boala se exprimă concomitent sau consecutiv imunitar şi digestiv; leziunile sînt intricate, disfuncţia este predominant digestivă, iar suferinţele bolnavului şi modificările clinice, cînd apar, nu sînt caracteristice. De aceea, investigaţiile trebuie să abordeze în egală măsură toate laturile patogenice în vederea obţinerii datelor necesare unei sinteze corecte.

Latura morfologică a procesului imunopatologic este abordată macroscopic prin procedee biofizice, iar microscopic prin biopsie (puncţie-biopsie, endobiopsie). Scintigrama hepatosplenică cu particule coloidale radioactive (Au^{198}, Tc^{99}), captate de

Scanned with OKEN Scanner

sistemul reticuloendotelial, evidenţiază modificările de omogenitate, formă şi volum, ca şi gradul de captare. Examenul radiologic evidenţiază, printre altele, atrofia mucoasei gastrice (gastrita cronică atrofică), atrofia plăcilor Peyer (agamaglobulinemiile), atrofia vilozităţilor (enteropatia glutenică), imaginile caracteristice din colitele cronice nespecifice. Metodele endoscopice îngăduie vizualizarea întregului epiteliului digestiv, cu excepţia unei bune părţi din intestinul subţire; imaginile obţinute sînt caracteristice mai ales în boala Crohn şi colita ulceroasă.

Biopsiile recoltate în mod corect, prin puncţie din ficat şi prin endoscopie din tubul digestiv, fac posibilă investigarea microscopică prin tehnici variate, de la microscopia convenţională pînă la imunomicroscopia electronică. Recunoaşterea caracteristicilor histologice imunopatologice este esenţială pentru diagnostic: necroza parcelară progresivă pentru ficat, atrofia mucoasei pentru stomac şi intestin, granulomul submucos pentru boala Crohn, infiltratul limfoplasmocitar pentru toate. Este deosebit de important de apreciat stadiul evolutiv, gradul de activitate, atît prin investigarea leziunilor parenchimale (epiteliale), cît şi a modificărilor mezenchimale (submucoase). În acelaşi timp trebuie recunoscut caracterul imunitar al leziunilor. Tehnici de imunofluorescenţă pentru Ig, rozetarea pentru populaţia limfocitelor, pironinofilia pentru plasmocite sînt cîteva tehnici curente în tratarea biopsiilor. Recoltarea pieselor operatorii în colitele cronice nespecifice permite extragerea, izolarea şi studierea mononuclearelor prin tehnici mai fine (Ac monoclonali, blocarea receptorilor ş. a.), în vederea aprecierii comportării subpopulaţiilor limfocitare, a macrofagelor etc.

Latura funcţională a proceselor imunopatologice constituie un element de diagnostic important. Aprecierea răsunetului funcţional digestiv al leziunilor imunitare îngăduie stabilirea întinderii şi intensitatea procesului imunopatologic. Investigaţiile funcţiilor hepatocitare (sinteză, transfer etc.) pentru hepatita cronică, explorarea capacităţii secretorii pentru gastrita cronică (aciditatea), testele de absorbţie intestinală pentru gastroenteropatii (vitamină B_{12}, gluten, lipide ş. a.) sînt numai cîteva dintre investigaţiile funcţionale indicate. La acestea se adaugă explorările de apreciere a răsunetului în economia generală (hematologice, metabolice, endocrine etc.).

Latura clinică este deosebit de importantă, aprecierea ei însă nu este satisfăcătoare în stadiul de debut. Totuşi, chiar în această etapă, atrag atenţia, dintre simptome, astenia nejustificată, inapetenţa, intoleranţa alimentară, crampele abdominale, diareele prelungite şi episodice ş. a. Dintre semnele de boală, scăderea în greutate, subicterul, splenomegalia, scaunele mucosanguinolente pot pune probleme de diagnostic, dar sînt insuficiente pentru a le rezolva. Deşi insuficient, examenul clinic este obligatoriu pentru obţinerea unor parametri care, alături de cei paraclinici şi în observaţie dinamică, contribuie la înţelegerea şi recunoaşterea bolii.

5.1.3. Repetarea periodică a investigaţiilor (preterapeutic, intraterapeutic, postterapeutic)

Cu datele revelate într-un singur moment rareori se poate face diagnosticul. Caracterul esenţial al afecţiunilor imunitare digestive este periodicitatea — recidive şi remisiuni —

Scanned with OKEN Scanner

în cadrul cronicității. În aceste condiții, dinamica diferiților parametri este evocatoare pentru diagnostic. În afară de aceasta, testele, mai ales cele imunitare, sînt grevate de rezultate fals pozitive și fals negative care le reduc valoarea informațională. Investigația se efectuează pre-, intra- și postterapeutic.

În etapa de investigare *preterapeutică* este necesar ca unele explorări să fie repetate, indiferent de afecțiune, de cîteva ori într-o perioadă de 3—6 luni. Aceasta pentru că diagnosticul o dată precizat terapeutica de lungă durată se impune. Cum este deseori însoțită de riscuri, nu trebuie începută nici inutil, nici prea tîrziu.

În etapa *terapeutică* a bolii, repetarea periodică a investigațiilor — adevărată monitorizare de durată — are dublu scop: confirmarea diagnosticului și controlul eficienței factorilor de intervenție. Dozele de imunodepresive (în imunoagresiuni) și combinația lor (azatioprină — prednison, de exemplu) se stabilesc în continuare în funcție de forma de boală, etapa evolutivă și răspunsul la tratament. Deoarece încă nu avem certitudinea asupra cărei verigi din lanțul patogenic — deficiență sau exces imunitar — intervenim, tatonările sînt necesare. Este suficient să amintim că afecțiuni imunodeficiente, ca hepatitele cronice active și colitele cronice nespecifice, răspund favorabil în majoritatea cazurilor (dar nu în totalitate) la imunodepresive; pînă în prezent, imunostimulantele (de tipul levamisolului) nu au dat rezultatele așteptate. Foarte probabil, într-un viitor apropiat, vom fi în posesia unor investigații care să ne evidențieze veriga principală a lanțului patogenic și vom putea face, de la început, o individualizare terapeutică eficientă; pînă atunci sîntem nevoiți să urmărim răspunsul terapeutic prin investigații și intervenții periodice.

Postterapeutic, de asemenea, repetarea periodică a investigațiilor este necesară, pentru a marca stabilitatea remisiunii obținute și, mai ales, pentru a recunoaște la timp apariția recidivelor. Desigur, nu toate categoriile de explorări se cer a fi repetate și în nici un caz cele invazive; dar, de exemplu, în cazul hepatitelor, curba Ig, sau cel puțin a gamaglobulinemiei ne îngăduie pentru un timp stabilirea unei atitudini terapeutice corecte.

5.1.4. Sinteza

În scopul elaborării atitudinii diagnostice și terapeutice sinteza are prin natura bolii și tipul investigațiilor o structură polivalentă și un caracter dinamic. Sinteza unei singure laturi mărește indicele de eroare, complexarea îl micșorează; afirmația este valabilă în toate procesele imunopatologice digestive, și nu numai. De asemenea, cuprinderea în sinteză a unui singur moment încurajează schematismul și crește riscul de eroare. De aceea, ca peste tot în medicină, dar mai ales în acest domeniu, sinteza pentru diagnostic trebuie să fie polivalentă și dinamică. Deși fermitatea este necesară, fixitatea este nocivă. În strategia diagnosticului, alături de ipoteza cu prioritate maximă trebuie situate și alte ipoteze rezonabile, chiar mai puțin acceptate pentru moment. Elasticitatea diagnosticianului trebuie să-i îngăduie reconsiderări în funcție de dinamica parametrilor și răspunsul bolii la factorii de intervenție.

Scanned with OKEN Scanner

5.2. Factori de intervenție (corectare terapeutică)

Intervenția terapeutică asupra uneia sau mai multora din verigile lanțului patogenic cuprinde întotdeauna două direcții: imunotropă (generală) și organotropă (digestivă). În prima se înscrie chimioterapia imunodepresivă sau imunostimulatoare — și dietoterapia — specifică sau de cruțare. În cea de-a doua sînt cuprinse intervențiile de substituire (medicală) sau de eliminare (chirurgicală) și de evitare a complicațiilor.

5.2.1. Intervenția imunotropă

Intervenția imunotropă constă fie în eliminarea Ag nociv (dietoterapie de eliminare în enteropatia glutenică), fie în introducerea unor factori modificatori ai răspunsului imun alterat (remodularea terapeutică). Printre acestea din urmă se situează imunostimulantele și imunodepresivele. Tratamentul imunostimulant cerut de constatarea imunodeficienței LT a fost încercat cu rezultate îndoielnice în hepatita cronică activă (levamisol) și în boala Crohn (levamisol, PPD). Imunodepresia terapeutică justificată de procesul imunoagresiv (secundar deficienței T_s) este eficientă în hepatitele cronice active și în colitele cronice nespecifice; ea constă în prednison și/sau azatioprină, 6-mercaptopurină, ciclofosfamidă ș.a. Este probabil că intervenția lor se exercită asupra hiperanticorpogenezei (LB) și a citolizei exagerate (celule K). Tot aici menționăm și tratamentul substitutiv cu Ig în hipogamaglobulinemii.

5.2.2. Intervenția organotropă

Această intervenție are ca scop fie să elimine segmentul lezat, fie să echilibreze funcțional organul afectat, fie să combată complicațiile septice. Intervențiile chirurgicale se adresează complicațiilor din boala Crohn (rezecții segmentare reduse sau largi) și mai rar celor din colita ulceroasă; ele nu aduc deci modificări în status-ul imunologic al bolii de bază.

Echilibrarea funcțională este cerută de amplele modificări hepatice și hepatoencefalice produse de citoliză, precum și de malabsorbția și denutriția rapidă apărută în cursul enteropatiilor glutenice și în unele colite cronice nespecifice. Mai citățm tratamentul cu vitamină B_{12} în anemia Biermer ce însoțește gastritele cronice atrofice. În sfîrșit, tot aici se înscrie și tratamentul cu sulfamide și antibiotice, justificate de exacerbarea factorului infecțios secundar în colitele cronice nespecifice.

Complexitatea factorilor de intervenție (terapeutică) în afecțiunile imunopatologice (digestive) corespunde complexității patogenice a afecțiunilor respective. Din punct de vedere imunitar este indicată atacarea cît mai multor verigi din lanțul patogenic, deoarece în autoîntreținerea procesului de cronicizare intervin atît factori primari, cît și factori secundari.

Scanned with OKEN Scanner

Partea a II-a

DIAGNOSTIC

Scanned with OKEN Scanner

6. Simptome și semne clinice în imunopatologia digestivă

Clinica bolilor digestive cu patologie imunitară este dominată de evoluţia cronică cu remisiuni şi recidive a bolilor respective. Exteriorizarea perioadelor de activitate a proceselor imunopatologice este discretă, ca în gastritele cronice atrofice, sau zgomotoasă, ca în colita ulceroasă. Simptomatologia este în majoritatea cazurilor digestivă, dar uneori coloratura specifică lipseşte, ca în unele hepatopatii cronice sau gastrite cronice cu anemie megaloblastică. Discrepanţa dintre simptome şi semne este uneori derutantă: simptome minime cu modificări obiective importante şi invers. Cu excepţia celor evidente sau dramatice — ca icterul şi coma în unele hepatite cronice intens active sau scaunele mucosanguinolente repetate cu importantă denutriţie în colita ulceroasă — tabloul clinic este deseori frust, necaracteristic, chiar contradictoriu. De aceea, de multe ori bolile imunitare digestive sînt diagnosticate cu întîrziere, în urma apariţiei unor complicaţii sau a unor semnalizări de laborator neţintite.

6.1. Simptome și semne generale nespecifice

6.1.1. Astenia fizică și psihică

Astenia întovărăşeşte majoritatea imunopatiilor cronice digestive. Intensitatea ei este variabilă cu forma de boală şi momentul evolutiv. Astenia este permanentă şi importantă în hepatopatiile cronice active şi în colitele cronice nespecifice în cursul perioadelor de activitate; ea este legată de procesele inflamatorii şi toxico-septice. În gastritele cronice atrofice cu anemie Biermer astenia este produsă de anemia accentuată, iar în enteropatia glutenică de denutriţie. Desigur că la producerea sindromului astenic concură şi complicaţiile care apar în desfăşurarea bolii. Este de remarcat că retrocedarea perioadelor de activitate, ca o consecinţă a tratamentului, determină reducerea intensităţii asteniei, dar nu dispariţia acestui simptom.

6.1.2. Scăderea în greutate

Slăbirea constituie cel mai important semn clinic în imunopatologia digestivă. Este semnificativă scăderea ponderală ca rezultat al denutriţiei din boala celiacă (enteropatia glutenică), la tineri mai ales, sau din colita ulceroasă în plină desfăşurare. Dezechilibrul anabolism/catabolism este produsul modificărilor ample ale amîndorura. Anabolismul este redus prin diminuarea aportului — inapetenţa, maldigestia, malabsorbţia — sau deficienţa sintezelor. Catabolismul este crescut prin suprasolicitare inflamatorie şi sep-

Scanned with OKEN Scanner

tică, ca și prin dereglarea homeostaziei în general. Denutriția, consecință a malabsorbției în enteropatia glutenică sau în colitele cronice nespecifice, poate evolua spre limite extreme atît la tineri, cît și la adulți ; modificările ponderale sînt mari și rapide. În hepatopatiile cronice denutriția se instalează lent, progresiv și este durabilă. Prin curba ponderală se poate urmări evoluția bolii.

6.1.3. Febra

Febra apare episodic, fără caractere particulare, atît în boala Crohn, cît și în colita ulceroasă. În prima marchează mai ales complicațiile penetrației transparietale, iar în cea de-a doua complicațiile septice. Cînd subfebrilitățile apar la un bolnav cu hepatopatie cronică, mai ales ciroză, constituie un semn al degenerării maligne : adenocarcinomul, adenociroza.

6.2. Simptome și semne specifice imunitare

6.2.1. Modificările cutanate

În imunopatiile digestive modificările cutanate sînt relativ rar întîlnite. Este de remarcat că nici în hepatopatiile cronice, în care filtrul pentru antigene este alterat, nici în enterocolonopatiile în care absorbția lor este crescută, nu apar mai frecvent ca în alte afecțiuni manifestări alergice sau imunitare la nivelul pielii. Este însă de menționat că leziunile din sclerodermie pot trăda existența imunopatiei respective și prin leziuni la nivelul tubului digestiv (esofag, intestin), iar prezența LED (cutanat) poate pune în discuție patogenia imunitară a unei hepatopatii cronice.

6.2.2. Splenomegalia

Satelită hepatopatiilor cronice, splenomegalia marchează, de regulă, participarea la modificările răspunsului imun din hepatita activă (în ciroze splenomegalia este în primul rînd consecința stazei portale). Decelarea și consemnarea ei au o valoare deosebită pentru diagnostic și prognostic ; splenomegalia constituie un semn de gravitate fără a exista un raport direct între mărimea lor.

6.2.3. Sindromul hemoragic

Epistaxisul, gingivoragiile, metroragiile, purpura trădează clinic deficitele mecanismului de coagulare induse de insuficiența hepatocitară. Se marchează astfel măsura în care imunoagresiunea este prezentă.

6.3. Simptome și semne clinice specific digestive

6.3.1. Sindromul dispeptic

Dispepsia este prezentă sub diferite forme, în toate imunopatiile cronice digestive, într-un grad mai ridicat în enterocolopatii. Inapetența și flatulența sînt dominante.

6.3.2. Durerea abdominală

Fără a fi caracteristică, durerea este prezentă în boala Crohn și în colita ulceroasă, indiferent de localizare. Durerea este spontană și provocată prin palparea segmentului

Scanned with OKEN Scanner

digestiv lezat. Ceea ce îi dă semnificaţie este caracterul scaunelor.

6.3.3. Diareea

Diareea este regula în enteropatiile cronice, fiind pe de o parte semnul insuficienţei secretorii şi pe de alta al hipermotilităţii reactive şi consecutiv al maldigestiei. Mai puţin accentuată în gastrita cronică atrofică, diareea este caracteristică în enteropatii cronice (glutenică sau granulomatoasă) şi cu aspect cu totul particular în colitele cronice nespecifice. Scaunele au caracter steatoreic în enteropatia glutenică, semilichid şi uneori steatoreic în boala Crohn, mucosanguinolent în colita ulceroasă.

6.3.4. Denutriţia

Consecinţă a maldigestiei şi a malabsorbţiei în enteropatiile cronice şi a deficitului de sinteză în hepatopatiile cronice, denutriţia este un sindrom obligator în imunopatiile cronice digestive. Interesează în special proteinele, lipidele şi vitaminele şi are caracter ondulant şi progresiv. Sindromul de denutriţie este clinic relativ caracteristic pentru fiecare din afecţiunile menţionate, deşi patogenia lor este diferită: reducerea masivă a absorbţiei intestinale lipidice şi protidice, mai ales, în enteropatia glutenică; maldigestia, proteinoreea şi reducerea suprafeţei de absorbţie în enterita Crohn; deperdiţia de proteine şi sînge în colita ulceroasă; malabsorbţia vitaminei B_{12} şi maldigestia proteică în gastrita cronică cu anemie Biermer; reducerea sintezelor în general şi a proteinelor în special în enteropatiile cronice. Toate procesele realizează direct sau indirect denutriţia în urma imunoagresiunii asupra epiteliului digestiv secretor şi absorbtiv.

6.3.5. Icterul

Prezent periodic în hepatitele cronice active şi în context, icterul constituie un semn de gravitate. Produs de retenţia bilirubinei conjugate (defect de transfer şi excreţie) şi neconjugate (defect de captare) în urma distrofiei şi necrozei hepatocitare, icterul are intensitate variabilă, dar nu direct proporţională cu gradul imunoagresiunii hepatocitare. Semnificaţia lui este de gravitate. În unele hepatopatii (ciroza biliară primitivă), icterul se întovărăşeşte de prurit, produs de retenţia acizilor biliari.

6.3.6. Modificările ficatului

Aceste modificări caracterizează toate hepatitele cronice active (fără sau cu ciroză). De regulă, mărit de volum integral (sau asimetric în prezenţa cirozei), ficatul are o consistenţă crescută (uneori dură în ciroză). Dimensiunille şi consistenţa sa pot varia în funcţie de momentul evolutiv. Modificări ale ficatului se pot întîlni şi în colita ulceroasă întovărăşită de hepatite cronice reactive.

Scanned with OKEN Scanner

7. Investigația paraclinică în imunopatologia digestivă

Mijloacele de investigație paraclinică au contribuit la un progres însemnat al cunoștințelor noastre, ne-au dezvăluit mai bine procesele de bază ale diverselor stări patologice, ne-au ușurat rezolvarea problemelor diagnostice, au permis depistarea unor boli în etapele preclinice sau latente.

Trebuie făcută distincția și între testele de depistare și cele care servesc diagnosticului propriu-zis, specific al unei anumite afecțiuni. Primele trebuie să fie de o execuție relativ simplă și acceptabilă, tocmai pentru a putea fi folosite pe scară largă; celelalte sînt mai laborioase, sensibile și specifice procesului patologic.

Prin cercetările ultimelor două decenii s-au realizat progrese importante în diversificarea mijloacelor și tehnicilor de investigație a sistemului imunitar și a mecanismelor imunității. Și în cadrul acestora, testele sînt mai mult sau mai puțin sensibile, de înaltă sau joasă specificitate, adresîndu-se uneia dintre populațiile celulare sau cooperării dintre acestea. De asemenea, prin simplitatea și accesibilitatea lor, unele pot deveni teste „screening".

7.1. Răspunsul imun celular

7.1.1. Detectarea subpopulațiilor limfocitare

Investigațiile de imunologie avînd drept scop aprecierea subpopulațiilor limfocitare au pătruns în multe laboratoare clinice, unele fiind la îndemîna oricui, altele necesitînd o dotare și o tehnică deosebite.

7.1.1.1. Tehnica rozetei

Utilizînd această metodă s-au putut izola limfocite umane ce au proprietatea de a rozeta cu eritrocitele de oaie (rozete E) pentru limfocitele T, cu eritrocitele de oaie îmbrăcate cu Ac anti-Ig (rozete EA) și cu eritrocite de oaie îmbrăcate cu Ac (IgM) de iepure (antieritrocite de oaie) în prezența complementului (EAC) pentru limfocitele B. Rozetarea este un fenomen de imunoaderență realizat în condiții de pH și temperatură de către celulele limfocitare vii.

Rozetarea LT umane cu eritrocite de oaie detectează și măsoară procentul celulelor T în sîngele circulant. Se bazează pe proprietatea LT incubate cu o suspensie de eritrocite de oaie de a adera de acestea formînd rozete, în așa fel încît de un limfocit să adere minimum 3 eritrocite (fig. 9).

Scanned with OKEN Scanner

Tehnica comportă mai multe etape de lucru :

— *Prepararea hematiilor de oaie.* Se recoltează în mod steril sînge de berbec pe soluție de conservare (Alsever) în proporție 1/1. Cantitatea realizată se repartizează steril cîte 10 ml

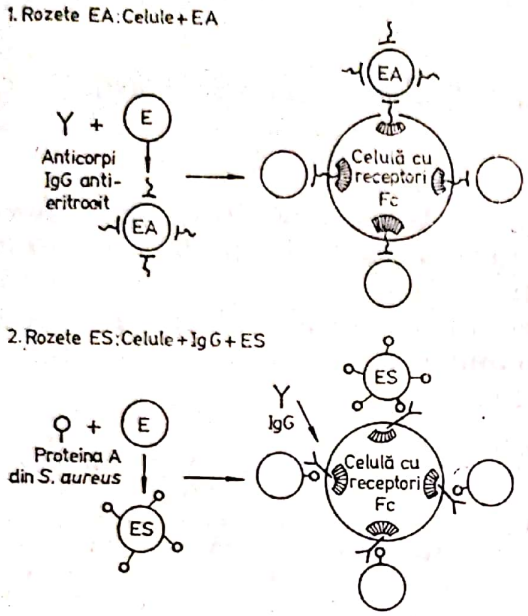


Fig. 9. — Detectarea receptorilor Fc prin formarea rozetelor îmbrăcate cu anticorpi (EA) sau cu Sp (ES) (*SpA*, proteina A din *Staphylococcus aureus*) (după 36).

în eprubete și se păstrează la frigider (maximum 14 zile). Pentru lucru, din tubul cu eritrocite sedimentate se decantează cu grijă supernatantul ,și sedimentul se spală de 3 ori cu cîte 30 ml TFS sau ser fiziologic (proporția 1 :10). Densitatea suspensiei de eritrocite luate în lucru pentru rozetare este de 1,5% pentru rozetele totale și 0,5% pentru cele de mare afinitate. Resuspendarea eritrocitelor se face în mediu IC-65 și astfel pregătite se păstrează la frigider pînă la întrebuințare.

— *Separarea mononuclearelor.* Se recoltează pe heparină (100 U/ml) 4—5 ml sînge prin puncție venoasă. Într-un tub (cupă de centrifugă cu diametrul de 12 mm) se pun 3 ml Ficoll-Odiston (densitate 1077), peste care se pipetează cu multă grijă pe pereții eprubetei un amestec format din 3 ml sînge + 3 ml TFS (tampon fosfat salin). Se centrifughează 30 minute la 2 000 turații/min. La interfața dintre Ficoll-Odiston și supernatant se formează un inel albicios (de grosimi variabile) alcătuit din mononucleare. Acest inel se aspiră cu pipeta Pasteur și se resuspendă în 5 ml TFS. Se spală de două ori cu TFS (centrifugare 1 500 turații/min) și a treia oară cu IC-65 (15 minute — 2 000 turații/min). În fine se face o suspensie cu 4 × 10 celule/ml în IC-65.

— *Rozetarea.* În tuburi de hemoliză se pun : 50 microlitri suspensie de mononucleare 4 × 10^6/ml ; 100 microlitri suspensie eritrocite (0,5% = 1 × 10^8 eritrocite/ml ; 1,5% = 3 × 10 E/ml) ; 100 microlitri ser de vitel inactivat și adsorbit (inactivat 30′ la 56° și 60′ la 4° și adsorbit pe o parte eritrocite de oaie 4 părți ser, apoi centrifugat 15 min la 3 000 turații/min). Suspensia care se pune la rozetare nu trebuie să conțină aglutinate de limfocite sau microchiaguri de eritrocite. Trebuie controlată viabilitatea celulelor cu albastru trypan 0,2% în TFS. Volumul final — 250 microlitri — se centrifughează la 1 000 turații/min. 5 minute și se incubează la 29°C (baie de apă) o oră (rozete de mare afinitate) și la 4°C — 18—24 ore (rozete totale). Înainte de citire se scoate cu grijă o parte din supernatant, restul resuspendindu-se foarte blînd. Citirea probelor se poate face umed sau uscat. Umede : după colorare cu 0,1 albastru de toluidină 0,2% în TFS, în camera Burger-Turck — se numără 300—400 limfocite, făcîndu-se proporția celor care au rozetat (limfocit înconjurat de cel puțin 3 hematii). Uscat : pe lamă de microscop, caldă, se întinde prin alunecare un frotiu (uscare rapidă), colorat May-Grunwald-Giemsa. Exprimarea se face în procente față de numărul total de limfocite numărate.

Valori normale : 44% limfocite rozetate prin tehnica de mare afinitate și 70,1% limfocite T prin cea a rozetelor totale.

Tehnica comportă cauze de eroare, unele care țin de materialul folosit (caracterele morfofuncționale ale eritrocitelor, tipul de heparină folosit etc.), altele care sînt date de timpul și temperatura de incubare, vitezele de centrifugare, forța de resuspendare finală a rozetelor, modul de citire a rezultatelor. De aceea, recomandăm să se lucreze concomitent cu probele de la bolnav și un martor sănătos pentru comparație.

Prin rozetare s-a reușit să se obțină aprecieri și asupra subpopulațiilor T, folosind eritrocite bovine îmbrăcate cu IgG sau IgM după o prealabilă separare a LT din întreaga populație de limfocite (prin rozetare cu eritocite de oaie). Astfel s-au izolat LT cu afinitate pentru

Scanned with OKEN Scanner

IgG—$T\gamma$ şi altele pentru IgM — $T\mu$. Mai mult decît atît, s-a arătat că $T\mu$ au rol ajutător (T_h), iar $T\gamma$ supresor (T_s). Această tehnică mult mai laborioasă nu poate constitui încă o metodă de laborator clinic de uz curent.

Rozete EA — EAC. Eritrocite îmbrăcate cu AcIgG etalează pe suprafaţa lor porţiunea Fc a Ac care poate interacţiona cu receptorii FC de pe suprafaţa celulelor, formînd rozete. Procentul de rozete EA evaluează de obicei prezenţa LB dintr-o populaţie celulară dată.

Printr-o altă tehnică, cea a rozetării în prezenţa Ac şi a complementului (EAC), se estimează de asemenea numărul LB. Prin ambele metode menţionate, proporţia LB este de circa 15% într-o populaţie limfocitară (48).

7.1.1.2. Seruri monospecifice

În ultimii ani au pătruns în ajutorul determinărilor subpopulaţiilor limfocitare serurile monospecifice, cunoscute frecvent în literatură (8; 11; 105) ca Ac monoclonali — OKT — diferenţiate pentru subpopulaţiile totale T — OKT3 sau OKT11, T_h — — OKT4 şi T_s — OKT5 sau OKT8. Tehnica foloseşte pentru vizualizare un conjugat fluorescent; schematic se poate prezenta astfel: celulele mononucleare izolate (ca şi pentru tehnica rozetei) pe Ficoll-Odiston în cantitate de 1×10^6 celule se pun la incubat la 4°C timp de 30′ în prezenţa a 5 microlitri de Ac monoclonali (OKT_{11} de exemplu). Etapa următoare (citofluorimetrică) vizualizează fixarea Ac de LT cu ajutorul conjugatului fluorescent legat de un ser anti-Ac-monoclonal — 100 microlitri. Se incubează din nou la 4°C timp de 30′. Citirea se face la un microscop de fluorescenţă, unde procentul celulelor fluorescente este egal cu procentul celulelor LT.

Tehnica este foarte sensibilă şi cu mai puţine cauze de eroare. Valorile normale: LT = 53,2—70%; T_h = = 36,6—49,2%; T_s = 20,5—29,7%

7.1.2. Transformarea blastică a limfocitelor

Stimularea limfocitelor în vederea testării capacităţii lor de a se transforma blastic în prezenţa unui Ag se face in vitro pe culturi de celule mononucleare izolate din sîngele periferic.

Sîngele se recoltează prin puncţie venoasă (circa 25 ml) pe heparină (10 0U/ml) în baloane sterile. Sedimentarea eritrocitelor se face cu o soluţie de Dextran 3,5% în ser fiziologic 30′ la temperatura camerei. Supernatantul se centrifughează 15′ la 1 500 turaţii/min. Sedimentul se preia în 4 ml mediu IC-65, sau mediu 199, sau Hanks (preparate ca pentru culturi de celule). Separarea mononuclearelor din preparatul de mai sus se face cu ajutorul Ficoll-Odistonului după metoda descisă la 7.1.1.1. Butonul de mononucleare se aspiră cu o pipetă Pasteur şi se resuspendă pentru spălare în tuburi de centrifugă (diametrul 10 mm) sterile în mediu IC-65. Se fac 3 spălări prin centrifugare 15′ la 1 500 turaţii/min. Suspensia finală se face în mediu RPMI 1 640 cu glutamină şi bicarbonat în aşa fel încît pe 1 ml să existe 2×10^5 celule. Se îmbogăţeşte mediu cu ser fetal (Gibco, Flow) în proporţie de 10%. Limfocitele se repartizează cîte 1 ml în tuburi de hemoliză (atenţie! toată tehnica trebuie să se execute în condiţii de sterilitate absolută!). Trebuie avute în vedere efectele inhibitorii asupra TBL ale acizilor biliari liberi (în cazul hepatopatiilor), motiv pentru care trebuie efectuate spălările celulelor şi pentru care se preferă pentru îmbogăţire serul fetal în locul serului propriu al bolnavului.

Stimularea se face cu PHA P (Difco) (diluţie 1/200), PWM (Gibco) (diluţie 1/200) sau ConA (Pharmacia) (20 μg/cultură), punîndu-se în fiecare cultură cîte 0,1 ml. Se apreciază de asemenea viabilitatea celulelor puse în cultură cu albastru trypan. Pentru fiecare bolnav se lucrează obligatoriu un martor nestimulat, şi pentru fiecare eşantion stimulat sau nestimulat minimum 3 probe (3 culturi). Astfel pregătite culturile se incubează 48 h la 37° în atmosferă de 5% CO_2.

Scanned with OKEN Scanner

Măsurarea gradului de TBL se apreciază cu ajutorul timidinei tritiate (H^3) încorporată de limfocitele stimulate. Pentru aceasta, după 48 h se adaugă în fiecare tub de cultură (steril) o soluţie de timidină marcată cu o radioactivitate de 2 μCi/0,2 ml. Culturile se reincubează la 37° pentru 20h tot în 5% CO_2 în O_2. Pentru a opri procesul de diviziune, după trecerea acestui interval culturile se pun la frigider pentru 30′, apoi se recuperează celulele prin filtrare pe filtre Millipore. Filtrele se aşează în microtuburi şi se usucă. După uscare, întrucît H^3 este emiţător β citirea probelor se face cu ajutorul unui lichid de scintilaţie (POP + POPOP în toluen). Valoarea numărului impulsurilor/minut (cpm) pentru probele martor sau stimulate reprezintă media celor 3 probe (minimum) lucrate concomitent pentru fiecare subiect.

Aprecierea răspunsului imun celular cu acest test se poate face fie direct prin compararea cifrelor absolute ale cpm, dar după experienţa noastră rezultate mai fidele am obţinut introducînd indicele de TBL — valoarea raportului numărului de pulsuri din proba cu mitogen faţă de cel din proba martor (nestimulată) a culturii respective. Valorile martorilor sănătoşi găsite de noi (12 ; 101) arată : I. PHA $= 12{,}1 \pm 1{,}8$; I. PWM $= 5{,}9 \pm 0{,}9$; I. Con A $= 4{,}1 \pm 0{,}4$.

Variaţia acestora în funcţie de dereglările răspunsului imun din diferitele imunopatii digestive este redată în capitolele legate de diagnosticul bolilor respective.

Menţionăm că acest test prezintă avantaje nete faţă de aprecierea microscopică a TBL ; este o investigaţie utilă în laboratorul clinic, dar necesită o dotare şi o tehnicitate deosebite.

7.1.3. Inhibiţia migrării celulelor (leucocite, macrofage)

În urma unei reacţii specifice in vitro dintre un LT sensibilizat in vivo şi Ag corespondent, se eliberează din celulă (LT) un factor de inhibare a migrării leucocitelor sau macrofagelor (MIF) care acţionează asupra acestora, indiferent de Ag care le-a produs. Leucocitele şi macrofagele se comportă deci ca indicatori nespecifici ai reacţiei dintre Ag şi limfocitele sensibilizate specific. Se bazează deci pe memoria imunologică a celulelor T de a recunoaşte şi în cultură Ag. Testul poate fi efectuat faţă de diferite antigene : LSP, AgHB, HH, PPD etc.

Sîngele este recoltat dimineaţa pe nemîncate, 20 ml, pe heparină ; se lasă la sedimentat o oră la temperatura camerei. Se recoltează supernatantul şi primul strat al sedimentului. Se spală de 3 ori cu sol. Hanks prin centrifugare cîte 10 minute la 3 000 turaţii/min. Suspensia finală se face în 3—4 ml mediu 199 îmbogăţit cu ser fetal 10%. Facem ca această suspensie să urce în tuburile capilare de hematocrit (siliconate sau heparinizate) ; acestea se închid la una din extremităţi şi se centrifughează 10 minute la 3 000 turaţii/min. Porţiunea de capilar secţionată la nivelul sediment-lichid este plasată într-o cameră de cultură siliconată cu diametrul de 1 cm, cu mediu 199 îmbogăţit cu ser fetal, conţinînd sau nu Ag. Se închide camera cu ajutorul unei lamele şi se incubează la 37°C timp de 24 ore. Leucocitele au migrat în afara capilarului, formînd o suprafaţă rotunjită de dimensiuni variabile, în funcţie de bolnav şi de prezenţa sau absenţa Ag. Cînd migrarea a trebuit să se producă în condiţiile unui Ag prezent se remarcă o inhibiţie a acestei migrări. Citirea calitativă se face după proiecţie, prin planimetrie şi examinarea suprafeţelor proiectate. Indexul de migrare MI se calculează după formula :

$$MI = \frac{M_x \text{ (suprafaţa de migrare de studiat)}}{M_0 \text{(suprafaţa de migrare martor—fără Ag)}}$$

S-au obţinut rezultate care să ajute diagnosticul folosind şi auto-Ag, în patologia autoimunitară. Anticorpii antiglobulină inhibă migraţia leucocitelor proporţional cu titrul lor. Studiul imunodepresivelor cu această metodă a arătat că aceste substanţe cresc migraţia leucocitelor în prezenţa Ag.

Scanned with OKEN Scanner

7.1.4. Teste cutanate

Testele cutanate apreciază reactivitatea imunologică, aducînd informaţii utile în ceea ce priveşte imunitatea de tip celular. S-au descris multe Ag care pot fi folosite în aceste teste: PPD, PHA, extracte de candida, produse ale streptococului, DNCB (haptenă). Aceste Ag sînt administrate fie prin injectare intradermică (IDR), fie prin aplicare pe suprafaţa pielii.

IDR la PHA. Cu toate că mecanismul nu este bine cunoscut, totuşi studiul reacţiei cutanate la PHA permite decelarea cu uşurinţă a unui deficit al imunităţii celulare. Marea majoritate a autorilor (citaţi de 12) acceptă că, la bază, testul IDR la PHA este analog unui test ce reflectă o hipersensibilitate de tip întîrziat.

Pe faţa anterioară a antebraţului, după o dezinfecţie cu alcool 70°, se inoculează 0,01 µg/0,1 ml PHA (12). Citirea rezultatelor se face la 24 şi 48 h, prin măsurarea în mm a diametrului eritemului cutanat apărut la locul inoculării. Ţinînd seama de marea eterogenitate a reacţiilor apărute la 24 h se preferă interpretarea rezultatelor obţinute prin citirea de la 48 h. De asemenea, se consideră răspuns pozitiv, imun eficient, eritemul cu diametrul mai mare de 6 mm.

Testul cutanat este net deficient în HCA şi normal sau nesemnificativ scăzut în formele inactive ale bolii. Se corelează cu indicele de TBL pentru acelaşi mitogen (PHA) (12) şi cu alţi indicatori de activitate a bolii. Dată fiind uşurinţa efectuării acestui test, fără a avea o dotare deosebită, a rapidităţii citirii rezultatelor lui, sugerăm folosirea IDR la PHA în monitorizarea reactivităţii imunologice a bolnavilor.

Testul la tuberculină cu produsul Institutului „Dr. I. Cantacuzino" — PPD — care conţine 2 UT/0,1 ml. Inocularea se face intradermic pe faţa anterioară a antebraţului cu o doză de 2 UT. Citirea şi interpretarea rezultatelor se fac la 48 şi 72 h, măsurînd induraţia şi eritemul produs la locul inoculării. Se consideră reacţia pozitivă dacă eritemul depăşeşte 10 mm. Acest test, utilizat în special pentru stabilirea imunităţii în tuberculoză, dă informaţii şi asupra stării de imunitate în general.

Testul cu dinitroclorbenzen (DNCB) Dinitroclorbenzenul este utilizat pentru testarea clinică a hipersensibilităţii întîrziate. Este un test epicutanat, prin aplicare pe o suprafaţă circumscrisă (10mm) a 0,1 ml dintr-o soluţie de DNCB (50µg/ml). Citirea rezultatelor se face la 14 zile. Intensitatea unui răspuns pozitiv variază de la eritem la flictenă şi se notează cu + ...++++.

7.1.5. Alte teste

Evidenţierea LB prin testul direct de fluorescenţă. Limfocitele B sînt purtătoare de Ig pe suprafaţă şi pot fi evidenţiate prin tehnici de fluorescenţă utilizînd antiseruri umane faţă de fragmentul $F(ab)_2$ al IgG conjugate cu fluoresceină.

Se amestecă 0,1 ml antiser diluat 1/20 cu 0,1 ml suspensie de limfocite (izolate ca pentru rozetare) (3×10^6 celule/ml) şi se lasă în contact 30' la temperatura camerei. Se centrifughează la 1 500 turaţii/min 10 minute. Se spală în acelaşi mod cu TFS de 3 ori. În final sedimentul se reia în 0,5 ml TFS. Citirea se face la microscopul pentru fluorescenţă. Se pune o picătură pe o lamă de sticlă (de bună calitate), se lasă să se usuce şi se acoperă cu glicerină tamponată şi o lamelă. Examinarea cu obiectiv 40 × apreciază numărul de limfocite cu Ig pe suprafaţă (prezintă o fluorescenţă galben-verzui). Exprimarea se face în procente faţă de numărul de limfocite examinate.

Valori normale 8—15% din limfocitele sîngelui periferic.

Mai puţin utilizate în laboratorul clinic ca teste de diagnostic sau urmărire a evoluţiei imunopatiilor

Scanned with OKEN Scanner

digestive sînt testul de limfoliză mediată celular (se testează efectul citolitic al LT sensibilizat de un Ag asupra unei celule-ţintă ; capacitatea acestor celule de a distruge specific celula-ţintă radiomarcată este evidenţiată prin măsurarea eliberării de Cr^{51}) şi metoda de culturi mixte de limfocite (reacţia unidirecţională).

7.2. Răspunsul imun umoral

În ultimul timp aplicarea testelor de evidenţiere a răspunsului imun umoral a devenit indispensabilă pentru elucidarea unor diagnostice. Reactivii principali pentru efectuarea acestor teste sînt serurile antiproteice umane, poli- sau monospecifice, ca atare, cuplate cu fluorocromi sau marcate radioactiv. Testele pot fi calitative, folosite mai ales pentru evidenţierea proteinelor patologice (de exemplu, dubla difuzie, contraelectroforeza), sau cantitative, ce se folosesc pentru determinarea concentraţiei proteinelor normale sau patologice greu sau imposibil de determinat prin metodele chimice şi fizico-chimice utilizate în laboratoarele clinice.

Numărul acestor tehnici este în continuă creştere. Ne vom opri asupra celor care sînt sensibile, reproductibile, simple şi rapide, necesare diagnosticului sau urmăririi unei imunopatii digestive.

7.2.1. Electroforegrama proteinelor serice

Electroforeza proteică se poate efectua fie în gel de agar, fie pe hîrtie, ambele separînd următoarele fracţiuni ; albumina, α1-, α2-, β- şi γ-globulinele.

Migrarea electroforetică se realizează într-un cîmp electric format din două băi cu tampon în care se introduc electrozii, curentul continuu de 50—500 V fiind furnizat de un redresor. Pentru electroforeza în gel de agar se folosesc lame de microscop pe care se toarnă 2,5 ml agar 1,25 % în tampon veronal. După solidificare se ştanţează în mijlocul lamei un şanţ de 7 mm paralel cu latura mică a lamei. În acest şanţ se introduc 3—4 microlitri ser de cercetat colorat cu albastru de bromfenol. Se aşază lamele în aparat pe punţile de legătură (hîrtie Whatman care realizează legătura dintre gel şi tampon) orientate corect. Durata migrării 60 minute la o intensitate de 5 mA/lamă. Electroforeza pe hîrtie se realizează pe hîrtie Whatman nr. 1 pe benzi tăiate de 25 cm lungime şi 2 cm lăţime. Serul se pune pe hîrtie la polul negativ. Se reglează tensiunea la 100 V (comutatorul în poziţie A a redresorului trebuie să arate 0,3—0,5 mA pentru o bandă). În aceste condiţii alese (pH 8,6, forţa ionică a tamponului = 0,1, hîrtie Whatman nr. 1, tensiune 100 V), migrarea se desfăşoară în 18—20 ore pe distanţa de 8—10 m. După terminarea migrării atît pentru probele în gel de agar, cît şi pentru cele pe hîrtie urmează fixarea uscarea, colorarea şi apoi citirea şi interpretarea rezultatelor. Pentru lamele cu agar aspectul electroforezei se interpretează ţinînd preparatelul cu faţa în jos ; se apreciază mărimea şi intensitatea benzilor de albumină şi globuline, se caută eventuala prezenţă a unei componente monoclonale, aceasta fiind informaţia cea mai valoroasă pe care o poate oferi electroforeza în gel de agar. Pentru benzile de hîrtie se taie cu foarfeca fiecare zonă colorată şi se introduce într-o eprubetă. Se pipetează în fiecare eprubetă cîte 4 ml NaOH 0,4 % peste fragmentele de hîrtie şi se amestecă bine. Se lasă 20 minute să se elueze colorantul. Se măsoară fotometric extincţia eluatului fiecărei fracţiuni. Citirea fracţiunilor electroforetice se poate face şi spectrofotometric.

Valorile normale ale electroforezei :

Proteinemia la normal : în ambulator 7,6g % ; la internaţi 7 g % (122). Albuminele = 50—59 % ; α-1-globulinele 5(4,7—6,6) ; α 2-globulinele 7,1—9,6 ; β-globulinele 10,6—14,1 ; γ-globulinele 15—21,9 %.

Raportul A/G (albumine/globuline) scade moderat cu vîrsta prin ambii factori ; valoarea sa este discret mai mică la femei.

Scanned with OKEN Scanner

Valoarea acestui test este deosebită pentru aprecierea metabolismului proteic, a diferitelor componente ale proteinelor, a statusului imun umoral.

Imunoelectroforeza permite vizualizarea unor arce de precipitare corespunzătoare proteinelor din ser sau alte lichide biologice. Este o metodă calitativă. Îmbinarea electroforezei cu difuzia în gel de agar foloseşte antiseruri totale sau monospecifice. Aplicarea ei în clinică este limitată, dînd informaţii utile în studiul gamapatiilor monoclonale.

7.2.2. Imunoglobulinele serice

Dozarea Ig serice (imunograma) este o investigaţie de real folos, indispensabilă în zilele noastre argumentării unui diagnostic de imunopatie digestivă, un test de urmărire a evoluţiei şi răspunsului la tratament. În bune condiţii se utilizează imunoplăcile puse la dispoziţie de Institutul „Dr. I. Cantacuzino"

Dozarea lor se face prin tehnica imunodifuziei radiale simple (Mancini modificată de Fahey) apreciind diametrul zonei de precipitare ca expresie a reacţiei dintre Ag—Ac; Ig avînd rolul de Ag, iar Ac (anti-IgG, anti-IgM, anti-IgA) preparaţi pe capră sînt încorporaţi în gelul de agar. Imunoplăcile au ştanţate 6 godeuri periferice (se notează de la 1 la 6) şi un godeu central. În acesta din urmă se pun 0,005 ml din serul uman de referinţă, iar în cele periferice cîte 5 microlitri din serurile de bolnav (pentru mărirea preciziei dacă este posibil se recomandă probe duble). După un timp de incubare, diferit în funcţie de tipul imunoplăcii (24 ore pentru IgA şi IgM şi 4 ore pentru IgG), se citesc cu o riglă gradată diametrele zonelor de precipitare. Apoi acestea sînt echivalate în U.I. sau mg% folosind tabelele de conversie care însoţesc produsele, respectînd indicaţiile privind corecţiile necesare pentru cazurile în care diametrul zonelor de precipitare ale serului uman de referinţă sînt diferite de cele standard. Pentru a intensifica zonele de precipitare înainte de citire, imunoplăcile pot fi tratate cu o soluţie de acid acetic 7%. Soluţia de fixare se îndepărtează după 20—30 secunde.

Valori normale: IgG 100—200 U.I./ml = 800—1 600 mg%; IgM 100—200 U.I./ml = 85—170 mg%; IgA 70—250 U.I./ml = 100—350 mg%.

În literatură (122) se citează valori normale apropiate: IgG = 11,3 $g^0/_{00}$, IgM = 1,3 $g^0/_{00}$ şi IgA 2,3 $g^0/_{00}$. Modificările imunogramei sînt menţionate pentru imunopatiile digestive în capitolele ce se ocupă de diagnosticul acestor afecţiuni.

Valori exacte, tehnică de lucru automatizată sînt două dintre avantajele determinării concentraţiilor Ig cu ajutorul aparatelor de tipul ICS II Beckman sau altele de acelaşi gen. Dezavantajele sînt legate de dependenţa de kit-urile de reactivi.

7.2.3. Autoanticorpi

În imunopatiile digestive se întîlnesc numeroase categorii de autoanticorpi fără specificitate de organ sau de specie, dar cu specificitate de ţesut.

7.2.3.1. Anticorpi antialbumină polimerizată

În 1974 în laboratorul de imunopatologie al Institutului „Dr. Victor Babeş" din Bucureşti a fost descrisă în serul bolnavilor cu afecţiuni hepatice o nouă categorie de anticorpi — antialbumină polimerizată (AAA) (15). Aceşti Ac nu reacţionează cu albumina serică nativă nemodificată, ci numai cu cea la care au apărut determinanţi noi, prin tratare cu glutaraldehidă sau polimerizată prin îmbătrînire. Determinarea lor se poate face fie printr-o reacţie de imunodifuzie sau electroimunodifuzie, fie printr-o tehnică de hemaglutinare prin învelirea eritrocitelor umane de

Scanned with OKEN Scanner

grup 0 Rh (—) cu albumină serică umană polimerizată cu glutaraldehidă. Studiile efectuate au arătat valoarea diagnostică pentru aprecierea funcției hepatice a acestor anticorpi: 4% reacții pozitive la tineri sănătoși, 27% în hepatopatiile cronice (36% în ciroze).

7.2.3.2. Anticorpi antinucleari

Acești anticorpi sînt reprezentați de o masă neomogenă de IgG, IgA IgM — cu proprietăți variate, printre care afinitatea de a se fixa pe celula hepatică și pe limfocit. AcN sînt prezenți în lupusul eritematos diseminat, în poliartrita cronică evolutivă, HCA, ciroze hepatice, disproteinemii grave. Se evidențiază cu ajutorul tehnicii cu imunofluorescență.

Se recoltează pe heparină 10 ml singe. După separarea plasmei se centrifughează 10 minute la 1 500 turații/min. Sedimentul bogat în leucocite se spală în TFS. Se întind apoi frotiuri; după uscare acestea se așază pe baghete în camere umede și se acoperă pentru 10′ cu acetonă. Se usucă și apoi cu creionul se împarte lama în trei sectoare, pentru ca pe două dintre ele să se pună cîte o picătură din serul de cercetat și pe al treilea o picătură dintr-un ser sigur pozitiv. Se lasă 30′ la temperatura camerei. Se spală cu tampon fosfat, se usucă pe hîrtie de filtru. În camera umedă se introduc din nou lamele și se acoperă cu ser fluorescent antigamaglobulină umană. Se lasă din nou 30′ în camera umedă și se spală cu tampon fosfat salin. Se acoperă cu o lamelă pe care s-a pus o picătură de glicerină. Se examinează cu microscopul de fluorescență. Se notează fluorescența care a apărut în cazul cînd serul bolnavului a conținut Ac antinucleu leucocitar.

Incidența în populația normală crește odată cu vîrsta. În hepatopatiile cronice procentele cresc, variind între 7% (HCP) și 17% (HCA).

7.2.3.3. Anticorpi antimitocondriali

Antigenul responsabil pentru apariția AcM este reprezentat de o lipoproteină situată pe membrana internă mitocondrială. Sînt Ac de tip IgG și IgM; fixează complementul, fiind detectați fie prin tehnică de fixare a complementului cu Ag mitocondrial purificat, fie prin imunofluorescență (cu ajutorul secțiunilor congelate de rinichi).

Tehnica comportă mai multe etape: prepararea antigenului (mitocondrial) din ficat de șobolan adult, titrarea serului hemolitic livrat de Institutul Cantacuzino, prepararea sistemului hemolitic (părți egale de ser hemolitic și suspensie de hematii), titrarea complementului (se lucrează cu 4 unități de C), iar în final se pun diluții succesive de ser de cercetat + antigen diluat 1/20 + complement + sistem hemolitic. Dacă apare hemoliza reacția se consideră negativă; dimpotrivă, lipsa ei arată prezența Ac antimitocondriali.

Incidența acestora în populația generală este de 0,7%. Sînt întîlniți cu maximă frecvență în ciroza biliară primitivă (84—96% din cazurile investigate). Mai pot fi prezenți în HCA și în gastrita cronică atrofică cu anemie Biermer. Evidențierea lor în titru ridicat diferențiază ciroza biliară primitivă de alte boli hepatice însoțite de colestază.

7.2.3.4. Anticorpi microzomali hepatorenali

Antigenul este o lipoproteină din membrana reticulului endoplasmatic neted și rugos din hepatocitele și celulele tubului contort proximal renal. Au o frecvență foarte redusă. Sînt de tip IgG. Se dozează prin reacții de fixare a complementului. Două treimi din bolnavii care prezintă acești Ac sînt tineri cu HCA.

7.2.3.5. Anticorpi antiimunoglobulinici

Factorii reumatoizi aparțin de obicei claselor IgG și IgM. Sînt evidențiați cel mai frecvent prin reacții de aglutinare. Tehnicile sînt diferite după tipul de reacție pe care se bazează aglutinarea, după substratul de vizualizare a reacției folosit. Vom aminti prima reacție

Scanned with OKEN Scanner

folosită de Waaler şi Rose şi pe cea mai frecvent folosită, reacţia Singer Plotz — cu latex.

Reacţia Waaler-Rose. Serul bolnavului inactivat este tratat cu suspensii de hematii de

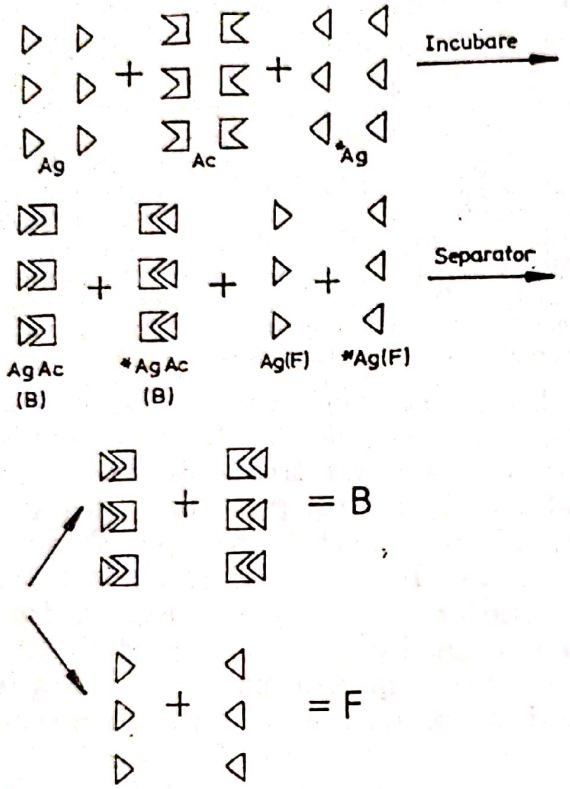


Fig. 10. — Principiul radioimunoanalizei (RIA). *Ag*, antigen nemarcat; **Ag*, antigen marcat; *Ac*, anticorp; *F*, fracţiune liberă; *B*, fracţiune legată (după 128).

berbec. Serul bolnavului se pune în diluţii succesive şi în afara hematiilor de berbec se adaugă un sistem hemolitic format din ser hemolitic antioaie şi suspensie de hematii de berbec. După omogenizare eprubetele se pun la incubat la 37° timp de o oră. Dacă testul este pozitiv, pe complexele Ag—Ac au aderat hematiile şi se depozitează la fundul eprubetelor, iar într-o reacţie negativă apare hemoliza.

Reacţia Latex. Această reacţie se poate face pe lamă (orientativ) pentru o selecţie a serurilor pozitive şi în eprubete în diluţii progresive. Vizualizarea se face cu ajutorul particulelor de polistiren îmbrăcate cu γ-globulină. Dacă factorii reumatoizi sînt prezenţi în serul bolnavului ei vor reacţiona cu γ-globulina de pe particule ca o reacţie Ag—Ac, formînd un precipitat. În reacţia negativă, amestecul rămîne lăptos, omogen. Tehnicilor serologice de detectare a complexului de imunoglobuline din familia factorilor reumatoizi le-au urmat tehnicile RIA. Principiul unei asemenea tehnici este redat în figura 10 şi se bazează pe competiţia FR — I^{125} şi a FR nemarcat pentru situs-urile IgG antigen (128). Cu această tehnică s-a evidenţiat şi la normali o concentraţie de 8—15 μg/ml a factorilor reumatoizi (Latex negativ).

Aceşti Ac sînt foarte frecvent întîlniţi în poliartrita reumatoidă. Au fost descrişi în şi unele HCA (cu titrul mai scăzut) sau în ciroza hepatică activă.

7.2.3.6. Anticorpi antimuşchi neted

Aceşti anticorpi au fost identificaţi prin tehnica de imunofluorescenţă. În afecţiunile hepatice cronice sînt mai ales de tip IgG. Nu fixează complementul. Serul de bolnav se aplică pe secţiuni sau amprente de ţesut ce conţin autoantigene. Sînt prezenţi la populaţia sănătoasă (1—4 %), în HCA (40—60 %), în HCP (16—30 %) şi în alte afecţiuni în afara aparatului digestiv.

7.2.3.7. Alţi autoanticorpi

Autoanticorpi ca cei anticitoplasmatici nespecifici, anticelule parietale gastrice sînt prezenţi în HCA, gastrite cronice atrofice cu anemie Biermer (dintre afecţiunile digestive) şi sînt evidenţiabili cu ajutorul imunofluorescenţei.

7.2.4. Complementul

Testul cel mai accesibil şi frecvent folosit este dozarea prin imunodifuzie radială simplă, cu ajutorul plăcilor livrate de Institutul Cantacuzino a componentei C_3. Tehnica este identică cu cea descrisă în subcapitolul 7.2.2. şi se bazează pe măsurarea diametrului zonei de precipitare dată de reacţia dintre C_3 (Ag),

Scanned with OKEN Scanner

și anti-C_3 (Ac înglobat în gelul de agar). Calculul rezultatelor se face după tabelele ce însoțesc imunoplăcile, la 24 h după incubarea lor la 37°C.

În afecțiunile hepatice grave cu deficit de sinteză, sau în stările de denutriție severă se întîlnesc hipocomplementemii (mai puțin de 48 mg%).

Altă metodă, pretențioasă, ce necesită ca serurile de bolnav să fie titrate proaspăt, este metoda imunohemolizei 50% — rezultatele exprimîndu-se în unități hemolitice.

7.2.5. Detectarea complexelor imune circulante

Complexele imune circulante (CIC) sînt prezente atît în serul normal, dar mai ales în cel al bolnavilor cu diferite afecțiuni. Sînt mai frecvent alcătuite cu IgG și IgM, foarte rar cu IgA. Dintre numeroasele metode descrise pentru determinarea CIC cea care folosește precipitarea lor cu polietilenglicol (PEG) a devenit test de rutină în multe laboratoare.

Se precipită 0,1 ml ser de bolnav cu 2,8 ml PEG 3,75% în tampon borat. După o oră de încubare la temperatura camerei se citește turbiditatea spectrofotometric la 450 nm (cuvă 1 cm). Se socotesc valori normale 0,070 (70×10^{-3}). Ce trece de 100×10^{-3} se consideră CIC în exces.

La Institutul „Dr. Victor Babeș" București s-a pus la punct o tehnică RIA folosind proteina A din *S. aureus* marcată cu I^{125}. Metoda este deosebit de precisă.

Valori normale: 1,2—1,8 radioactivitate finală legată, sau 6,0 ± 4,1 micrograme. Modificările patologice ale concentrației CIC sînt comentate în capitolele de diagnostic al imunopatiilor digestive.

7.3. Antigenele și markerii virali

7.3.1. Antigene

7.3.1.1. α-fetoproteina

Metodele de apreciere a prezenței sau absenței α-fetoproteinei (AFP) sînt calitative (imunodifuzia, contraimunoelectroforeza) și cantitative (RIA).

Imunodifuzia în gel de agaroză (0,8 g agar × 100 ml tampon veronal). Se toarnă cîte 3 ml gel pe lame de microscop; după solidificare se ștanțează 6 godeuri periferice și unul central. În acesta din urmă se pun 5 microlitri ser cu Ac anti-AFP (livrat de Institutul Cantacuzino), iar pe margine seruri de testat și un ser cu AFP sigur pozitiv (martor pozitiv). Se introduc în cameră umedă, citirea benzilor (arcele de precipitare), făcîndu-se la 24 și 48 de ore. Serurile cu AFP pozitiv dau o linie de precipitare comparabilă cu a martorului.

Contraimunoelectroforeza este o metodă folosită pentru identificarea rapidă (30—90′) a unor proteine cu migrare anodică. La întîlnirea dintre Ag (AFP) cu Ac corespunzător ce se deplasează către catod se produce o linie de precipitare.

Pe o lamă de microscop, pe care s-a turnat gel de agar, se ștanțează perechi (față în față la cel puțin 4 mm) de godeuri. Cele dintre anod se umplu (5 microlitri) cu antisetul anti-AFP, celelalte (spre catod) cu serurile de cercetat, dintre care unul singur pozitiv. Durata migrării este de 60 de minute într-un cîmp creat de un curent de 5 mA. După terminarea migrării se țin într-o baie de ser fiziologic 30′. Rezultatele se exprimă prin AFP „prezentă" sau „absentă".

Aceste tehnici au avantajul că sînt la îndemîna laboratoarelor, indiferent de dotare, dar ele nu cantifică acest Ag și deci valoarea lor informațională este redusă. Mult mai sensibile și mai precise sînt tehnicile RIA — prin care s-a putut stabili că la adultul normal concentrația AFP seric este de 2—40 ng/ml. Indicațiile dozării AFP, valoarea ei în diagnostic și evoluția unei boli sînt discutate în capitolele de diagnostic.

Scanned with OKEN Scanner

7.3.1.2. Antigenul carcinoembrionar

Proteină patologică, ACE poate fi determinat orientativ printr-o reacţie de dublă difuzie (aşa cum am descris în 7.3.1.1.). Interpretarea şi în acest caz se face prin menţiunea „prezent" sau „absent". Studii detaliate şi precise ale acestei substanţe au devenit posibile odată cu introducerea tehnicilor RIA. Se consideră valori pozitive cele de peste 10 ng/ml.

7.3.1.3. Hialinul hepatic

Reacţii de fixare a complementului, de imunoaderenţă sau de hemaglutinare pasivă demonstrează prezenţa Ag şi a Ac faţă de hialinul hepatic în serul bolnavilor cu hepatopatii alcoolice. De asemenea, limfocitele sensibilizate la antigenul HH reacţionează specific în testele de inhibiţia migrării, sau de citotoxicitate în prezenţa aceluiaşi Ag (55).

7.3.1.4. Proteina specifică hepatică

A fost pusă în evidenţă prin tehnici variate, încă fără aplicabilitate clinică, în omogenatele de ţesut hepatic. S-a investigat prin metode de imunofluorescenţă, imunodifuzie, hemaglutinare etc. (6). Studii clinice (52) s-au făcut pentru detectarea Ac LSP la bolnavi cu diferite afecţiuni hepatice, folosind metode de dublă imunodifuzie, de imunofluorescenţă pe hepatocite izolate de şobolan sau utilizînd Ag (LSP) marcat cu I^{125} în RIA (52). Absenţi la sănătoşi, Ac-LSP sînt prezenţi la două treimi din hepatopatiile cronice active virale, alcoolice şi biliare (50 ; 52).

7.3.2. Markeri virali

Decelarea antigenelor VHB şi mai cu seamă a AgHBs s-a generalizat în ultimii ani, fiind sprijinită de o mulţime de tehnici, cu grade diferite de specificitate, cu posibilităţi diferite de aplicabilitate.

Tehnica de imunodifuzie (descrisă în subcapitolul 7.3.1.1.) se bazează pe evidenţierea complexelor Ag-Ac ce precipită într-un gel de agar, antiserul punîndu-se în godeul central, serurile de cercetat, dintre care unul sigur pozitiv, în godeurile periferice. Dezavantajul major al acestei metode este cel al sensibilităţii extrem de reduse. O corectare a sensibilităţii a adus-o tehnica de contraimunoelectroforeză pe gel de agar sau agaroză, în tampon medinal-acetat 0,03—0,05 M, pH 8,2—8,4. Citirea rezultatelor se face după 90′ (o primă citire) şi după 2 h de spălare în TFS pentru a se îndepărta precipitatele nespecifice. Această tehnică însă nu poate evidenţia concentraţii sub 1 500 ng/ml ale AgHBs.

Reacţia de hemaglutinare pasivă inversă este o tehnică serologică simplă şi rapidă. Se folosesc eritrocite umane (grup 0 Rh negativ) învelite cu IgG (anti-HBs) provenite de la animale imunizate cu AgHBs s-au IgG martor din ser normal. Metoda are un grad înalt de sensibilitate decelînd AgHBs în concentraţie de 50—100 ng/ml.

Reacţia de hemaglutinare pasivă poate fi folosită în investigarea AcHBs. Ea se caracterizează prin rapiditatea şi uşurinţa executării şi prin fidelitatea rezultatelor obţinute.

Metodele cele mai sensibile pentru precizarea prezenţei sau absenţei AgHBs sau a Ac HBs sînt tehnicile RIA. Cu ajutorul lor se decelează cantităţi de 3—10 ng/ml AgHBs.

Scanned with OKEN Scanner

Deşi introdusă mai recent, metoda enzim-imunoanalitică (ELISA) este din ce în ce mai des folosită, date fiind gradul mare de sensibilitate, uşurinţa executării şi dotă-

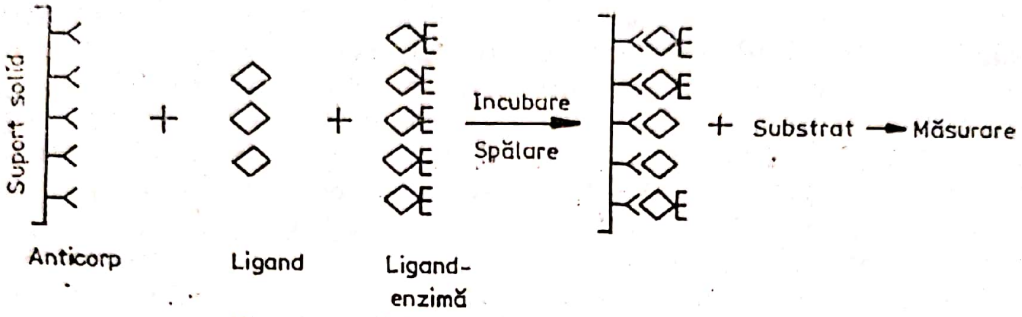


Fig. 11. — Schema tehnicii ELISA (după 128).

rile speciale. Principiul acestei metode este redat în figura 11.

Antigenul virusului hepatitei B se poate evidenţia şi în ţesuturi. Metoda colorării cu orceină în mediu acid este accesibilă şi a evidenţiat prezenţa unor structuri intrahepatocitare identificate a fi AgHBs (9).

7.4. Tabloul hematologic

7.4.1. Hemograma completă

Hemograma completă reprezintă o baterie de examene morfologice ale sîngelui incluzînd analize de rutină (dozarea Hb, determinarea hematocritului, numărătoarea leucocitelor, examinarea frotiului de sînge cu determinarea formulei leucocitare) şi complementare (numărătoarea trombocitelor, a eritrocitelor, a reticulocitelor, concentratul leucocitar).

În patologia care ne interesează pot apărea scăderi ale concentraţiei de Hb prin diminuarea aportului de fier şi proteine (anorexie), prin micşorarea ratei de absorbţie (aclorhidrie, tranzit accelerat, carenţe vitaminice, leziuni ale mucoaselor etc.), prin scăderea sintezei de proteine hepatice, prin pierderi de proteine la nivelul epiteliilor lezate, prin sîngerări gastrointestinale repetate. Este cunoscută importanţa urmăririi hemogramei în HCA şi CHA cu sau fără hipersplenism. Frotiul de sînge ne confirmă diagnosticul de anemie Biermer şi modificarea lui în timpul tratamentului bolii certifică eficienţa terapeutică. Numărul leucocitelor şi proporţia limfocitelor în sîngele circulant sînt o expresie şi a conflictelor imunologice din patogenia bolilor digestive.

7.4.2. Viteza de sedimentare a eritrocitelor

Pune în evidenţă modificări în componenţa plasmatică a sîngelui cu perturbarea stabilităţii suspensiei eritrocitare. Deşi nespecifice, modificările VSE sînt utile pentru diagnosticul unor boli digestive, dar mai ales pentru semnalarea apariţiei complicaţiilor. Valori normale: bărbaţi 3—8 mm; femei 6—11 mm.

7.5. Funcţia secretorie digestivă

7.5.1. Secreţia gastrică acidă

Secreţia gastrică este un amestec al produşilor activităţii glandelor fundice şi pilorice situate în mucoasa gastrică. Glandele fundice (formate din patru tipuri de celule: principale, parietale, mucipare, argentafine) secretă acid clorhidric, mucus, factor intrinsec, electroliţi, proteaze, serotonină şi conţin histamină. Glandele pilorice secretă mucus, mucoproteine, gastrină şi bicarbonat. Masa celulelor parietale şi a celor principale variază în condiţii patologice şi se poate evalua indirect prin măsurarea debitului de acid clorhidric, a pH-ului secreţiei gastrice (normal 0,1—1,5). În sucul gastric recoltat dimineaţa pe nemîncate se vor urmări: secreţia bazală, concentraţia de acid în secreţia bazală (mEq/l), debitul acid bazal (DAB), debitul acid după administrarea de histamină 0,04 mg/kg corp. La adulţii sănătoşi valorile sînt:

volumul secretor bazal: 60—80 ml/oră;

volumul secretor stimulat: 180—250 ml/oră (test maximal Kay);

debit acid bazal: 0,5—6 mEq/oră;

debit acid maximal: 20 mEq/oră (bărbat) şi 15 mEq/oră (femei);

secreţia acidă nocturnă: 10—18 mEq/12 ore.

Şi alţi stimulatori farmacologici (histalogul, gastrina şi insulina) furnizează date reproductibile. Anaciditatea sau hipoaciditatea adevărată este rezistentă la stimularea cu histamină, gastrină şi insulină şi se întîlneşte în anemiile pernicioase, gastritele atrofice, cancerele gastrice, avînd de multe ori implicat în patogeneză un mecanism autoimun.

7.5.2. Secreţia factorului intrinsec

Factorul intrinsec (Castle), secretat în cantitatea mică de unele celule parietale, este o glicoproteină care poate deveni antigen în anumite condiţii cînd induce formarea de Ac de tip IgG prezenţi în ser, suc gastric şi celulă parietală.

Tehnicile pentru punerea în evidenţă a factorului intrinsec (cromatografice, electoforetice, imunologice) sînt greu de aplicat încă în laboratorul clinic. De aceea se utilizează metode indirecte de apreciere a factorului intrinsec şi mai ales a capacităţii de legare a acestuia de vitamina B_{12}. Acesta este testul Schilling, care foloseşte ciancobalamina marcată (Co^{58}) cu activitate specifică 1 μCi/1 gama vit B_{12}. Randamentul absorbţiei intestinale a vitaminei radioactive este dat de măsurarea eliminării ei urinare într-un procentaj de cel puţin 10% din doza radoactivă administrată. Cînd rezultatul se apropie de zero, se repetă proba după 7 zile, cînd se administrează concomitent şi 30—50 mg factor intrinsec. Dacă scăderea eliminării iniţiale a fost dată de lipsa acestui factor, în proba repetată valorile se apropie de normal. Coroborarea testului Schilling cu biopsia regiunii fundice aduce date în plus în aprecierea deficienţei de factor intrinsec.

7.5.3. Secreţia enzimatică

Sucul gastric conţine cel puţin patru enzime proteolitice. Sinteza lor se face în celulele principale din glandele fundice sub formă de proenzime inactive. Valorile normale ale pepsinei (0,5—1 mg/ml suc gastric) sînt corelate cu masa de celule zimogene şi cu debitul de acid clorhidric. Probele de stimulare cu his-

Scanned with OKEN Scanner

tamină duc la creşteri ale cantităţii de pepsină atît la normali, cît şi în ulcerul duodenal.

Secreţia enzimatică a pancreasului exocrin (enzime proteolitice, lipolitice, glicolitice) se poate explora prin metode directe, care determină compoziţia sucului pancreatic recoltat prin tubaj duodenal, sau prin metode indirecte, ce apreciază consecinţele insuficienţei pancreasului exocrin asupra digestiei intestinale (examenul microscopic, chimic al fecalelor, testul toleranţei la amidon etc.). Tot prin metode directe se apreciază enzimele pancreatice în sînge şi urină.

7.5.4. Secreţia intestinală a proteinelor

Printre proteinele sau fracţiunile proteice demonstrate în sucurile digestive în stare normală se menţionează: serumalbumina, siderofilina, α-2-macroglobulina, γ-globulina şi fibrinogen. Testarea cantitativă a procesului de exudare intestinală proteică se face prin urmărirea eliminării în fecale a unor substanţe marcate radioactiv şi injectate intravenos (de exemplu, serumalbumina marcată cu I^{131}—RISA — 40 μCi sau cu Cr^{51}, sau polivinilpirolidona cu I^{131} — 10 μCi). Se urmăreşte timp de 3 zile, măsurînd radioactivitatea în fecale. Pentru serumalbumină valorile normale sînt de 0,6% zilnic, pentru polivinilpirolidonă 1,5% zilnic. Valori mai mari se consideră a fi patologice şi însoţesc unele gastrite, enterocolite, rectocolite ulceroase, carcinom gastric sau intestinal etc.

Activitatea imunoglobulinosecretoare a intestinului este asigurată de plasmocitele din mucoasa enterală care elaborează în cea mai mare parte IgA. În sucul jejunal se constată IgA, IgG, şi IgM. În enteritele cronice, enteropatia glutenică sau boala Crohn se produc variaţii ale concentraţiei Ig în sucul jejunal.

7.6. Absorbţia intestinală

Principala funcţie a epiteliului digestiv este cea de absorbţie şi secreţie. Alterarea rolului de apărare imunitară, fie în sensul deficienţei, fie în cel al agresiunii, determină apariţia defectelor de funcţionalitate a sa ca organ de absorbţie şi se exprimă în aşa-numitele teste de absorbţie intestinală. În efectuarea acestora şi interpretarea rezultatelor trebuie să ţinem seama de servituţile lor: investighează numai o treaptă din scara procesului respectiv, aduc informaţii numai asupra unui moment, se referă în principal la segmentul jejunal al tubului digestiv etc.

7.6.1. Examenul coprologic

Acest examen oferă o privire integrală asupra proceselor de digestie şi absorbţie intestinală. Pentru a limita factorii de variaţie ai cantităţii şi calităţii fecalelor, legaţi de diversitatea alimentaţiei, timp de 3 zile înaintea examenului coprologic se administrează un regim standard.

Se pot folosi mai multe formule: 125 g proteine, 200 g hidraţi de carbon, 100 g grăsimi (prînzul Schmidt-Strasburger) sau 500 ml lapte, 100 g pîine, 50 g unt, 100 g carne, 100 g cartofi (pentru 24 ore) (prînzul Gaulter). Examenul coprologic comportă 4 etape:

a) *examenul macroscopic apreciază*: cantitatea, volumul, numărul scaunelor (un om sănătos elimină în 24 ore în 1—2 scaune 100—250 g materii fecale), culoarea scaunelor: culoarea normală cafeniu-brună (modificări ale culorii sînt date fie de alimentele ingerate,

Scanned with OKEN Scanner

de anumite medicamente, sau de afecțiuni ale tractului gastrointestinal), complet decolorate în obstrucțiile biliare, negru ca păcura în hemoragiile digestive; striuri sanguinolente sau sînge roșu în sîngerări ale porțiunii terminale a intestinului (rectocolita ulcerohemoragică); consistența scaunului (modificată în afecțiunile însoțite de diaree sau constipație); alte aspecte patologice (picături de grăsime în insuficiența pancreatică, prezența mucusului și a puroiului în afecțiunile inflamatorii intestinale, prezența unor paraziți).

b) *Examenul microscopic*: fibrele musculare digerate sau nu (sugerează o deficiență pancreatică sau aclorhidrie); grăsimile colorate cu reactiv Sudan II în scaunul normal sînt în cantitate mică (abundă în insuficiența pancreatică sau în tulburările de absorbție ale epiteliului digestiv, în insuficiența de drenaj biliar); amidonul colorat violet închis cu soluție Lugol în cantități mici este normal; celuloza poate fi digerabilă (de exemplu din morcov) sau provenită din învelișurile vegetale (nedigerabilă); produse patologice (mucus, leucocite, hematii, celule epiteliale, ouă de paraziți).

c) *Examenul chimic al fecalelor*: pH-ul cercetat cu hîrtie de turnesol trebuie să fie neutru sau ușor alcalin (reacția alcalină caracterizează scaunele de putrefacție, iar cea acidă pe cele de fermentație); determinarea amoniacului pentru aprecierea descompunerii proteinelor și a tranzitului intestinal; dozarea azotului fecal (în mod normal cu un regim alimentar obișnuit se elimină 3 g azot/zi — metoda Kjeldahl; în enteropatiile glutenice eliminarea este crescută); dozarea chimică a grăsimilor (după ce bolnavul a primit timp de 5 zile un regim complet în care grăsimile reprezentau 80 g — în mod normal se excretă 6 g grăsimi/24 h, deci se absorb circa 95% din cele ingerate).

d) *Examenul bacteriologic al conținutului intestinal*. În condiții normale duodenul și jejunul nu conțin floră microbiană de tip colic. Se pare că acidul clorhidric din stomac și peristaltica intestinală contribuie la o sterilitate relativă duodeno-jejunală. Efectul patologic al condițiilor care modifică flora microbiană se manifestă prin: deconjugarea și dehidrolizarea sărurilor biliare, competiția cu unele substanțe din lumen împiedicîndu-le absorbția (B_{12}, aminoacizi).

7.6.2. Absorbția lipidelor

Explorarea absorbției lipidelor se face pe de o parte prin examenul chimic (dozarea lor) al materiilor fecale (vezi 7.6.1.), iar pe de altă parte folosind grăsimi marcate cu radioizotopi — trioleina sau acidul oleic cu I^{131}, administrate per os și urmărind radioactivitatea în sînge și materiile fecale. Radioactivitatea în probele de sînge este maximă la 3 ore și reprezintă 10—16% din doza administrată, iar în materiile fecale în cele 3 zile 4%. În tulburările de digestie și de absorbție curba radioactivității sanguine după trioleină este plată și cu valori scăzute, în timp ce cea din fecale este mult crescută. În aceste condiții pentru a diferenția modificările de digestie de cele de absorbție se poate repeta proba după 5 zile în aceleași condiții, dar cu acid oleic marcat cu I^{131}, substrat cu o moleculă mai simplă, mai ușor absorbabilă. Dacă prezența în sînge este normală, tulburarea înregistrată cu testul precedent este de digestie, dacă, dimpotrivă, și eliminarea acidului oleic I^{131} este crescută în fecale, este alterat procesul de absorbție al grăsimilor, relevînd leziuni ale mucoasei intestinale.

7.6.3. Absorbția glucidelor

Pentru aprecierea absorbției se folosește cu o mare valoare diagnostică proba cu D-xiloză, o pentoză cu absorbție pasivă la nivelul mucoasei jejunale, puțin metabolizată, ale cărei valori în urină și în sînge furnizează date indirecte asupra integrității mucoasei intestinale. Se administrează 25 g D-xiloză în 250 ml apă. Se recoltează urina timp de 5 ore după administrare. Cantitatea de D-xiloză eliminată trebuie să fie de cel puțin 4 g. Valori mai scăzute se întîlnesc în enteropatia glutenică, malabsorbție după rezecție gastrică ș.a.

Activitatea funcțională a mucoasei intestinale se mai poate investiga și

Scanned with OKEN Scanner

cu alte teste: absorbția dizaharidelor sau testul toleranței la glucoză.

Alături de scăderea ponderală, anemia este unul din semnele importante ale tulburărilor de absorbție. Pentru a precizia mecanismul anemiei, în această situație se folosesc printre altele testul Schilling (vezi 7.5.2), dozarea acidului folic, teste de absorbție a fierului (cu Fe^{59} per os și determinarea radioactivității sanguine, nivelul maxim 4—6% din doza administrată după 2 ore).

De asemenea se pot face aprecieri și asupra absorbției proteice fie direct cu proteine marcate radioactiv (I^{131}, Cr^{51}, metionină-S^{35}), fie prin estimarea pierderilor, a secreției intestinale de proteine (vezi 7.5.4.).

7.7. Funcționalitatea hepatică

Date fiind complexitatea și intricarea funcțiilor hepatice, nu avem la îndemînă teste specifice și de apreciere integrală. Cele existente, valorificate în practică, investighează mai ales capacitatea de sinteză funcția de conjugare și transfer, integritatea enzimatică a hepatocitelor. Insistăm deci asupra funcționalității parenchimului hepatic, hepatocitul fiind atît locul de pornire a proceselor patologice imunitare ale ficatului, cît și celula asupra căreia se exercită imunoagresiunea. Și în una și în cealaltă ipostază, hepatocitul este lezat, iar disfuncția sa exprimă indirect intensitatea și întinderea procesului imunopatologic.

7.7.1. Sinteze (albumine, proteine, colesterol, β-lipoproteine, protrombină)

La nivelul ficatului sînt sintetizate albuminele (12 — 14g/24h), fibrinogenul, protrombina, glicoproteinele etc.; sînt elaborate diferite globuline. Ficatul participă în metabolismul lipidic prin sinteza, esterificarea și degradarea colesterolului, desaturarea acizilor grași și formarea de fosfolipide, trigliceride, depozitarea grăsimilor; intervine în metabolismul glucidic prin funcția sa glicogenolitică, glicogenetică și neoglicogenetică.

Aprecierea sintezelor proteice se face prin metode electroforetice sau biochimice.

Metoda electroforetică, cu evidențierea diferitelor fracțiuni proteice în singe, a fost descrisă în subcapitolul 7.2.1. Proteinele totale, în „reacția biuretului", specifică pentru proteine, polipeptide și peptide, reacționează cu ionul de Cu^{++}, în soluție alcalină dînd un complex de culoare violetă, colorimetrabil.

Valorile normale: adulți 6,6—8,6 g% ml ser. Scăderea globală semnificativă se întîlnește mai rar în hepatopatii, mai des în stările de denutriție secundare enteropatiilor cronice severe.

Testele de labilitate serică sau testele de disproteinemie se bazează pe aprecierea turbidității floculării, care apare în ser în prezența diferiților reactivi, ca urmare a tulburării echilibrului care există în mod normal între diferitele fracțiuni proteice sau a prezenței de proteine anormale în ser.

De exemplu, o soluție de tymol cu pH 7,8 precipită proteinele serice în cazul în care există o labilitate a echilibrului coloidal, datorită creșterii γ-globulinelor, a β-lipoproteinelor, sau a scăderii albuminelor. și celelalte teste se bazează pe același principiu, de regulă al creșterii γ-globulinelor, diminuării albuminelor, modificări ale lipoproteinelor și mucoproteinelor. Cu cît un test este mai dependent de valoarea globulinelor totale, cu atît importanța lui practică este mai redusă, deoarece electroforeza poate furniza informații mai precise.

Numeroase cercetări au precizat că ficatul participă la producerea proaccelerinei și sintetizează în exclusivitate fibrinogenul și factorii complexului protrombinic (protrom-

Scanned with OKEN Scanner

bina, proconvertina şi factorul Stuart). Alterarea sintezei acestor factori ai coagulării se investighează printr-o multitudine de metode. Dintre acestea cel mai frecvent solicitat este testul Quick, uşor de efectuat, şi care ne furnizează informaţii asupra complexului protrombinic. Testul trebuie lucrat în maximum 2 h de la recoltare. Valori normale ale timpului Quick sînt 13—15 secunde sau în procente faţă de valoarea considerată 100% a martorilor normali.

Ficatul intervine activ în sinteza β-lipoproteinelor, trigliceridelor, în metabolismul lipidelor.

Prin electroforeza lipoproteinelor se separă fracţiunile acestora, cu următoarele valori normale: α 1 = 25—35%, pre-β = 10—19%, β = 52—59% (lipoproteine). Creşterea fracţiunii β denotă o hipercolesterolemie, iar a fracţiunii pre-β o hipertrigliceridemie endogenă. Colesterolul seric reacţionează cu anhidrida acetică şi acidul sulfuric concentrat, dînd un compus colorat. Valorile normale cu această metodă sînt cuprinse între 150 şi 250 mg%. Scăderea colesterolului seric este întîlnită în ciroză.

Valorile normale ale trigliceridelor (prin metoda saponificării din ser cu formare de glicerol) sînt pînă la 150 mg% pentru bărbaţi şi 130 mg% pentru femei.

7.7.2. Conjugare şi transfer

Funcţia de captare, conjugare şi transfer a unor substanţe de origine endogenă sau exogenă în scopul eliminării lor biliare poate fi explorată în practică atît prin simpla estimare a concentraţiei bilirubinei în sînge, cît şi prin introducerea unor substanţe străine (bromsulfonftaleina, benzoat de sodiu).

Normalitatea bilirubinei este asigurată de capacitatea hepatocitului de a o lega de o proteină, de a o conjuga cu acidul glicuronic şi de a o transfera în bilă sub formă de di- şi monoglicuronid. Valori normale: <1,0 mg% (directă 0,25 mg%).

Clearance-ul bromsolfonftaleinei (BSP) exprimă viteza procesului de epurare a substanţei introduse intravenos, proces care împrumută în bună măsură calea bilirubinei: captare, conjugare, transfer. După introducerea i.v. a 0,1 ml soluţie/kgc, se determină fotocolorimetric concentraţia BSP în serul recoltat la 5, 10, 15, 20 de minute. Pe curba de valori construită se calculează panta curbei — clearance-ul (K) — şi reţenţia la 45 minute (R_{45}).

Valori normale: K mai mare de 11 ± 2 (în funcţie de vîrstă), iar R_{45} mai mic de 5%. În hepatitele cronice K_1 scade la 9 (HCP), chiar 7 (HCA), iar R_{45} creşte pînă la 10%; în cirozele hepatice: K mai mic de 7, iar R_{45} mai mare de 10%.

Test deosebit de fidel, clearance-ul cu roz bengal (marcat cu I^{131}) are semnificaţie similară cu BSP, valorile normale situîndu-se sub 8—10%; este mai dificil de realizat, necesitînd laboratoare de radiobiologie.

Testul sintezei acidului hipuric (după administrare i. v. a 1,77 g benzoat de sodiu) exprimă capacitatea de conjugare a hepatocitului (cu glicocol); rezultatul se notează prin cantitatea de acid hipuric eliminată în urina colectată timp de o oră de la administrare (normal < 1,4g). Testul este mai puţin sensibil şi valoarea lui discutată.

7.7.3. Enzime

Necroza celulară, rezultatul agresiunii asupra ficatului, poate fi evidenţiată la nivelul serului sanguin prin dozarea unor enzime indicatoare ale acestui proces: transami-

Scanned with OKEN Scanner

nazele, lacticodehidrogenazele, γ-glutamiltranspeptidazele.

Transaminazele (GOT şi GPT), enzime care au rol în transferul grupărilor aminice de la aminoacizi la cetoacizi, nu sînt specifice pentru celula hepatică (miocard, muşchi striat, rinichi). Valori crescute, atunci cînd alte leziuni ale altor ţesuturi au fost excluse, indică procese de necroză celulară în ficat. Valorile normale ale acestora sînt: TGP (adulţi) 2—16,5 U.I., TGO (adulţi) 2—20 U.I. TGO şi TGP seric cresc semnificativ în hepatitele acute şi moderat în hepatopatiile cronice, mai ales în momentele de activitate. De asemenea pot creşte după colici biliare sau în procesele inflamatorii biliare prelungite.

Lacticdehidrogenaza (LDH) catalizează transformarea piruvatului în lactat şi este prezentată în ficat, miocard, muşchi scheletici şi eritrocite. Valorile normale sînt 100—500 U.I. Valorile variaţiei izoenzimelor LDH în afecţiunile hepatice sînt de obicei paralele cu cele ale GPT, dar apar mai precoce. γ-glutamitranspeptidaza (GGTP) catalizează transferul acidului glutamic de pe un donor pe un acceptor. Valorile normale ale acestei enzime sînt pentru bărbaţi 6—28 U. I, pentru femei 4—18 U.I.. Valori crescute se întîlnesc în hepatitele cronice, neoplasm primitiv sau metastatic al ficatului etc.

7.8. Puncţia-biopsie hepatică

Modalitatea curentă astăzi pentru recoltarea unui fragment din ficat este puncţia-biopsie efectuată cu metoda Menghini. Experienţa noastră de peste 3 000 de puncţii — multe repetate la diferite intervale de timp — ne-a arătat eficienţa metodei în condiţiile respectării cu rigurozitate a detaliilor tehnice de pregătire a bolnavilor şi intervenţie instrumentală. Puncţia a fost albă la sub 1% din cazuri sau s-a întovărăşit de incidente minore la 2—3%; fragmentul extras a fost exploatabil microscopic la peste 95% din prelevări. Alegerea bolnavilor priveşte cazurile de hepatopatii cronice la care problemele de diagnostic diferenţial activ-inactiv sau benign-malign nu pot fi rezolvate cu mijloacele neinvazive de investigaţie.

Pregătirea bolnavilor include asigurarea unui tablou de coagulare minimal (indicele Quick mai mare de 80%, număr de trombocite mai mare de 100 000/mm³), rezolvarea terapeutică preventivă a unor complicaţii sau afecţiuni intercurente septice sau metabolice şi alegerea unei condiţii psihice corespunzătoare (asentimentul şi cooperarea bolnavului). Administrarea unui neuroleptic şi vagolitic în dimineaţa respectivă, chiar în seara precedentă este oportună. Controlul instrumentarului (sterilitate, perfecta funcţionabilitate) este obligatoriu. Alegerea locului puncţiei, de regulă pe linia axilară medie în spaţiul intercostal IX, se face şi în funcţie de aspectul macroscopic al ficatului, clinic şi scintigrafic, de deformările sale. Anestezia se face cu grijă în trei straturi. Pătrunderea acului de puncţie-biopsie cu seringa în aspiraţie, rotirea şi extragerea trebuie să se facă rapid. Se extrage astfel un fragment de 2—3 mm lungime cu diametrul de 1 mm.

Fixarea, tăierea şi colorarea secţiunilor se fac în raport cu scopul urmărit (examen histologic simplu, histochimic, histoenzimologic, imunologic). Cele mai frecvente tehnici la microscopia simplă sînt: hematoxilină-eosină şi Van Gieson pentru examenul general, Danielli şi Brachet pentru proteine şi nucleoproteine, prin colorare cu orceină, pentru căutarea AgHBs în ţesut, tehnici de imunofluorescenţă.

Apariţia în spaţiile porte la început, apoi inter- şi intralobular, a infiltratului limfocitar iniţial, ulterior limfoplasmocitar şi mobilizarea şi înmulţirea celulelor Kupffer constituie mărturii ale reacţiei imunitare. Apariţia la zona de contact cu parenchimul a infiltratului, a distrofiei şi necrozei hepatocitare — —aşa-numita „piece meal necrosis" —semnifică un proces activ imuno-

Scanned with OKEN Scanner

agresiv. Evidenţierea prezenţei markerilor virali (AgHBs, AgHBc) la microscopia obişnuită, particulelor virale la cea electronică, identificarea hialinului hepatic (HH) alcoolic alături de recunoaşterea subpopulaţiilor limfocitare T (citolitice) şi B (plasmocite anticorpoformatoare) marchează şi definesc conflictul imunitar.

7.9. Endoscopia şi endobiopsia gastrointestinală

Explorarea macro- şi microscopică a epiteliului digestiv in vivo, vizualizarea lumenului şi recoltarea biopsiilor s-au extins în ultima vreme, datorită fibroscopiei, la aproape totalitatea tubului digestiv. Aparatura modernă permite observarea directă, transmiterea (televizarea) şi înregistrarea (foto — cinematografia) epiteliului digestiv, ca şi recoltarea sub observaţie vizuală a unor fragmente din mucoasă. Investigaţia, uneori laborioasă, este practic bine tolerată de bolnav şi lipsită de accidente. Diferitele tipuri de fibroscoape, înzestrate cu lentile distale poziţionate pentru vizualizare frontală sau laterală, dirijare şi manevrare de la distanţă a capătului distal al endoscopului, asigură abordarea unor arii întinse din mucoasa digestivă.

7.9.1. Endoscopia şi endobiopsia gastrică

Investigarea stomacului se face după o pregătire generală (sedative) şi locală (anestezie faringiană cu xilină sau cocaină, diminuarea peristaltismului cu atropină). Normal, mucoasa este de culoare roz-porțelanie, lucioasă cu pliuri bine conturate. În gastrita cronică atrofică, mucoasa palidă lasă să se vadă prin transparenţă vasele ; recoltarea fragmentelor de mucoasă se face atît din regiunea fundică, cît şi din antru. În lipsa fibrogastroscopului cu dispozitiv de biopsie dirijată se pot obţine fragmente de mucoasă gastrică cu ajutorul capsulei cu aspiraţie-secţiune sub control radiologic. Mucoasa gastrică are la suprafaţă un epiteliu cilindric şi în interior diferite glande în raport cu zona de recoltare : în zona cardiei glande mucoase, în zona fundică şi a corpului gastric glande cu celule principale, parietale şi cilindrice, în zona antropilorică glande cu celule cilindrice şi celule G. Prin colorate simplă (hematoxilină-eozină) se apreciază păstrarea arhitecturii mucoasei gastrice, compoziţia epiteliului şi raportul dintre diferitele elemente secretoare, eventuala metaplazie intestinală, infiltrarea limfocitară a mucoasei etc. Important este de relevat raportul dintre distrofia (atrofia) mucoasei şi infiltraţia limfoplasmocitară din submucoasă. Tabloul histologic obţinut prin prelevări multiple de mucoasă gastrică oferă argumentul principal în diagnosticul gastritei cronice atrofice (vezi 9.1.).

7.9.2. Endoscopia şi endobiopsia intestinală

Investigarea intestinului din punct de vedere histologic se realizează cu ajutorul sondelor de endobiopsie intestinală cu aspiraţie-secţionare. Capsula, cu diametrul de 8 mm, împreună cu sonda sînt înghiţite după prealabila anestezie faringiană. Progresiunea ei, îndeosebi trecerea de unghiul duodeno-jejunal, este urmărită radiologic. După fixarea capsulei la locul dorit se procedează la

Scanned with OKEN Scanner

aspirația mucoasei pe fereastra capsulei. Majoritatea manevrelor sînt fructuoase, obținîndu-se cîteva fragmente exploatabile histologic, imunologic și enzimologic. Prelucrarea histologică evidențiază în mod normal numărul mare de vilozități separate de cripte; enterocitele prezintă o margine „în perie". Macro- și microvilii măresc enorm suprafața digestivă (de prelucrare, absorbție și exorbție). Grosimea mucoasei ajunge în mod normal la aproximativ 1 mm. În decursul enteropatiilor cronice se produce o mare reducere în întindere și adîncime a mucoasei intestinale, ca și a capacității sale prelucrative pe enterocit. Aceasta capătă o semnificație cu atît mai mare cu cît turnover-ul enterocitelor fiind de 3 zile, iar cantitatea totală a epiteliului intestinal de circa 750 g, descuamarea zilnică normală înlocuită prin regenerare este de aproximativ 250 g; în boala cronică pierderile sînt mai mari, iar înlocuirile mai reduse. Între mucoasa normală și mucoasa atrofică subtotală din enteropatia glutenică se înscriu grade diferite de distrofie pînă la atrofie; confruntările între diferitele fragmente prelevate într-o singură intervenție arată concordanță în 75—80% din aspirații. Examenul histologic simplu apreciază grosimea, forma și arhitectura vilozităților, raportul numeric și de dispunere între celule cilindrice și cele cupuliforme; celelalte celule evidențiază de asemenea compoziția și densitatea infiltratului limfoplasmocitar din lamina propria. Turtirea și deformarea vililor cu reducerea proporției de celule cilindrice, împreună cu abundența de limfocite și mai ales plasmocite atrag atenția asupra existenței unei agresiuni cronice. În asemenea cazuri se procedează, pe de o parte, la evidențierea la microscopul electronic a modificărilor microvililor și a reducerii bagajului enzimatic al acestora prin metode histoenzimologice, și, pe de altă parte, la aprecierea modificărilor imunohistologice (vezi 9.2.).

7.9.3. Endoscopia și endobiopsia colonului

Investigarea colonului necesită o pregătire specială; după o restricție alimentară de 3—4 zile se realizează evacuarea și lavajul colonului prin clisme cu 10 și 2 ore înaintea endoscopiei. Examenul se realizează fie cu rectoscopul, fie cu fibrocolonoscopul; acesta din urmă presupune o manualitate deosebită, pentru a trece prin sigmoid și flexurile colonului pînă la valvula ileocecală. Mucoasa rectocolonică normală are desen vascular vizibil. În colitele cronice nespecifice — rectocolita ulceroasă, boala Crohn — leziunile sînt caracteristice (vezi cap. 10) și diagnosticul este de cele mai multe ori evident.

7.10. Imagistica digestivă

7.10.1. Investigația radiologică

Examinarea radiologică a stomacului în gastritele cronice atrofice poate descoperi ștergerea pînă la dispariție a pliurilor mucoasei gastrice (vezi 9.1). Explorarea cu lapte baritat a intestinului pune în evidență modificările morfologice și kinetice din cursul enteropatiei glutenice (vezi 9.2). Clisma baritată permite înregistrarea radiologică a tabloului lezional caracteristic (localizări, întindere, aspect) colitelor cronice nespecifice (vezi 10.2.2.; 10.3.2.).

Scanned with OKEN Scanner

7.10.2. Scintigrafia hepato-splenică

Injectarea intravenoasă a unor trasori radioactivi ce marchează fie un coloid (Au^{198}, Tc^{99}), fie o soluţie de roz Bengal (I^{131}), determină marcarea mezenchimului sau parenchimului hepatic. Se obţin astfel, prin înregistrare scintigrafică, informaţii privind omogenitatea, forma şi dimensiunile ficatului; se pot realiza de asemenea indici de clearance hepatocitar sau Kupfferian, ca şi semne de activitate reticuloendotelială exagerată extrahepatică (splina, măduva osoasă).

Datele relevate se coroborează cu rezultatele celorlalte investigaţii efectuate în hepatopatiile cronice.

7.10.3. Explorarea ecografică hepato-splenică

Explorarea cu ultrasunete a ficatului şi splinei în hepatopatiile cronice active aduce atît informaţii funcţionale, cît mai ales aprecieri morfologice de utilitate restrînsă în imunopatologia digestivă.

Scanned with OKEN Scanner

8. Diagnosticul hepatopatiilor cronice

Hepatopatiile cronice active — hepatitele active (HCA) în principal — sînt procese de alterare morfofuncțională a ficatului în care fenomenele de cronicizare sînt autoîntreținute, continuu și progresiv. Inițiată de agresiuni hepatice variate (virusuri, alcool etc.), leziunea hepatocitară însăși declanșează în unele hepatite — pe fondul unor particularități etiologice și genetice — reacții imunitare și inflamatorii ale mezenchimului; acestea sînt întreținute de produșii propriilor lor acțiuni nocive asupra parenchimului. Exprimarea clinică și paraclinică a procesului se înscrie atît pe linia hepatocitară, cît și pe cea imunitară, atît local morfofuncțional, cît și general. Diagnosticul cuprinde în mod obligatoriu factorul etiologic, intenstatea conflictului imunitar și gradul alterării funcționale (88). Cum în procesul de cronicizare a hepatitelor imunoagresiunea are ponderea principală în formele active de boală, aceasta va fi amplu tratată în prezentarea elaborării diagnosticului, care cuprinde: identificarea markerilor agenților etiologici, a markerilor imunitari evidențiabili în sînge, a modificărilor imunitare evidențiabile în ficat, aprecierea alterărilor funcționalității hepatice și dinamica factorilor imunitari în evoluția procesului de cronicizare.

8.1. Markerii agenților etiologici

Primum movens în producerea hepatitei acute — aparente sau inaparente — o constituie lezarea hepatocitului de către virusuri sau toxice (de exemplu alcool). Pătrunderea în celulă, multiplicarea în nucleu și complexarea virusului, inducerea modificărilor citoplasmatice sau membranale generează biofracțiuni cu capacitate antigenică uneori identificabile (3; 16; 153). În hepatopatiile cronice pot fi puse în evidență în ser sau (și) în ficat cuplurile AgHBs-AcHBs, AgHBc-AcHBc, AgHBe-AcHBe — pentru virusul HB —; AgNANB-AcNANB pentru virusul NANB (C), AgHH-AcHH pentru alcool, LSP-anti-LSP ș.a. Nu toți agenții etiologici au markeri recognoscibili; cei ai virusului HB, puși în evidență prin tehnici de rutină de mai bine de două decenii, au contribuit la cunoașterea manifestărilor acute și cronice determinate de pătrunderea sa, ca și la înțelegerea complexelor procese imunitare care stau la baza procesului de cronicizare (3; 153). În recenta monografie intitulată *Virusurile hepatitice*, (3) este expusă pe larg problematica hepatitelor virale, inclusiv a markerilor virali, utilizați în diagnostic. Vom prezenta succint numai elementele strict necesare înțelegerii diagnosticului hepatitelor

Scanned with OKEN Scanner

cronice în contextul imunopatologiei digestive.

8.1.1. Virusul B

Plurietiologia hepatitelor virale întrevăzută încă în urmă cu trei decenii de Nicolau și Cajal (16; 102) a fost demonstrată în ultimii ani prin cunoașterea virusurilor A, B și NANB.

8.1.1.1. AgHBs—AcHBs

Cel mai bine cunoscut, AgHBs marchează prin prezența sa în sînge și în ficat hepatopatia cronică activă și inactivă, dar și pe purtătorii sănătoși (nu mai menționăm hepatita acută în primele trei luni de evoluție). Amintim că virusul HB este un virus ADN, neclasificat pînă acum, compus dintr-un grup de antigene de suprafață (AgHBs) și un antigen de miez — nucleocapsidă (AgHBc); ADN-polimeraza specifică este asociată componentei centrale, ca și un grup de antigene solubile (AgHBe). În timpul infecției acute, AgHBs se produce abundent în ficat și trece în sînge ca să dispară după 1—3 luni în caz de vindecare, sau să persiste cu titru ridicat peste 6 luni în cazul cronicizării (3; 129). El se prezintă sub diferite subtipuri antigenice: fracțiunea „a" se găsește în toate, în timp ce alte fracțiuni „d, *y*, *w*, *r*" nu se grupează simultan. Subtiputipurile „adw"(D) și ayw" (Y) sînt dominante în Europa, ultimul caracterizînd formele active de boală (3; 129). AgHBs este o proteină cu greutate moleculară mare ($2{,}4 \times 10^6$) conținînd de asemenea glucide și lipide; sînt pe cale de a fi identificate polipeptidele componente și secvențele aminoacidice (4). AgHBs marchează citoplasma, mai ales juxtamembranală, a hepatocitelor (111). Circulă în sînge și se elimină prin secreții digestive, lacrimale, mamare ș. a. Titrul seric este foarte variabil, explicînd gradul diferit de fidelitate al tehnicilor de decelare. Serurile cele mai concentrate conțin $10^{12} - 10^{13}$ particule/ml, iar cele mai diluate mai puțin decît 10^7/ml, limita de semnalizare a radioimunodozării (3). Cu tehnica uzuală de contraimunoelectroforeză nu se decelează prezența sa decît în 50—70% din prelevările de sînge de la bolnavi cu hepatită cronică post HVB, mai mult decît 1/3 din cazuri rămînînd fals negative; procentul se ridică la 80—90% prin radioimunoaliză (RIA) sau mai mult prin tehnici mai fine (ELISA). O parte circulă mascat de AcHBs legat în complexe imune. Numai prin el însuși, AgHBs nu demonstrează întotdeauna prezența virusului contaminant și nici nu poate contribui la diagnosticul formei de hepatită cronică.

AcHBs constituie mărturia trecerii virusului HB prin organism; această mărturie imunologică caracterizează o proporție ridicată din populația aparent sănătoasă, ajungînd la 40—45% (prin tehnica RIA) mai ales în Asia, Africa și țările mediteraneene (129). Apare în convalescența bolnavilor de hepatită acută B după dispariția AgHBs, crescînd progresiv în titru, dar atingînd rar valori ridicate; la 10—15% din foști bolnavi nu apare. Majoritatea AcHBs sînt IgG, forma IgM dezvoltîndu-se tranzitoriu cu titru coborît la un procent redus de cazuri (3). AcHBs au o importanță deosebită în operațiunile de vaccinare contra HB, prezența sa exprimînd existența imunității specifice; pozitivitatea contraindică vaccinarea.

Scanned with OKEN Scanner

8.1.1.2. AgHBe—AcHBe

Prezent în nucleii hepatocitelor din hepatitele cronice AgHBs pozitive (vom reveni în subcapitolul 8.3.2.), acest antigen este o mărturie a replicării virale. AcHBe în ser au o frecvenţă ridicată (82%) în adenocarcinomul hepatic, semnalarea sa în hepatopatiile cronice putînd sugera evoluţia spre degenerare malignă.

8.1.1.3. AgHBe—AcHBe

Acest antigen este investigat concomitent cu AgHBs. Deşi există unele demonstraţii afirmative, totuşi AgHBe nu este considerat definitiv ca mărturie a prezenţei şi multiplicării virusului HB. Sînt descrise tipurile 1, 2, 3 de AgHBe, 1 constant prezent mai ales la purtătorii asimptomatici, iar 3 îndeosebi în formele active de boală cu replicare virală. A fost detectat atît în citoplasmă, cît şi nucleul hepatocitar. AgHBe este un peptid cu greutate moleculară de 17 000 daltoni eliberat prin hidroliza particulelor de AgHBc (135).

În trecerea spre cronicizare a hepatitelor acute, AgHBe este prezent simultan cu AgHBs (129), iar frecvenţa sa, cu tehnica RIA, ajunge la 50% în hepatitele cronice active (faţă de o prezenţă sporadică în cele persistente) (97). În general, prezenţa AgHBe se corelează cu un titru mult ridicat al AgHBs şi cu o activitate mezenchimală hepatică importantă (histologic şi biochimic) (129). Dacă AgHBe demonstrează persistenţa replicării virale, AcHBe pledează pentru încetarea acesteia (112). S-a observat, urmărindu-se timp de cîţiva ani evoluţia hepatitei cronice active (HCA) cu AgHBe prezent, apariţia AcHBe la aproape jumătate din bolnavi, şi anume la aceia la care procesul s-a stabilizat (112). În figura 12 şi tabelul nr. 2 este redată schematic dinamica concomitentă a diferiţilor markeri ai infecţiei HB, atît în stadiul acut cît şi în cel cronic.

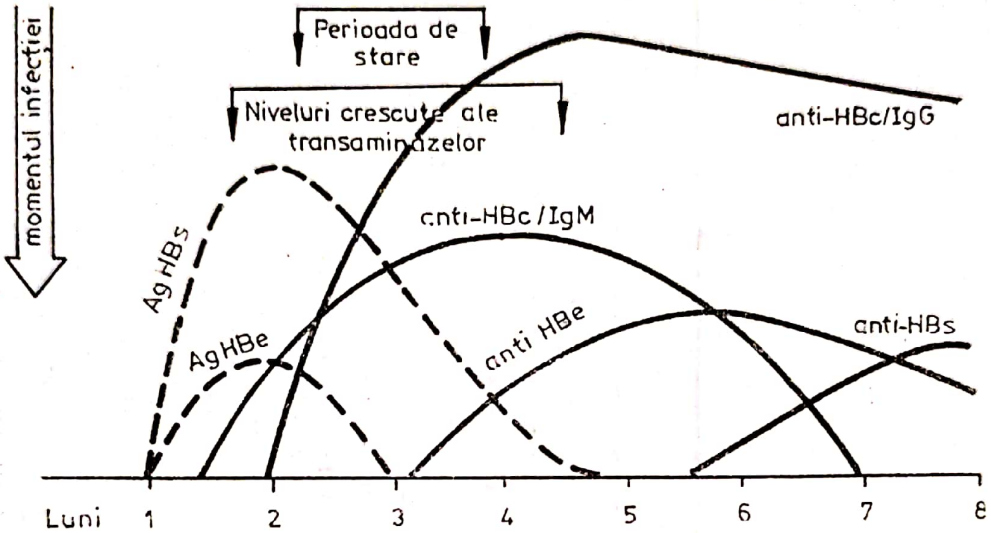


Fig. 12. — Schemă privind evoluţia titrurilor markerilor virali B în hepatita acută (după 3).

8.1.2. Virusul NANB

AgNANB şi AcNANB au fost recent semnalaţi în hepatitele acute şi cronice determinate de cel

Tabelul nr. 2. Semnificaţia markerilor VHB (după 2)

Prezenţa markerilor VHB							Categorie diagnostic	Interpretare
În circulaţia periferică						În ficat		
AgHBs	anti-HBs	anti-HBc		AgHBe	anti-HBe	AgHBc		
		IgM	IgG					
−	−	−	−	−	−	−	sănătos, rezistenţă congenitală?	lipsă de suceptibilitate
−	+	−	−	−	+/−	−	sănătos, imunizat ocult	susceptibilitate parţială
+	−	−	+/−	+/−	+/−	−	purtător cronic asimptomatic	carenţa răspunsului imun
+	−	+	+/−	+	+/−	+/−	hepatită virală acută	răspuns normal
+/−	+/−	+/−	+	−	+	−	convalescenţă după hepatită virală acută	răspuns normal adecvat
−	+/−	−	+	−	+/−	−	hepatită acută vindecată	idem
+	−	+/−	+	+/−	+/−	+/−	hepatită cronică persistentă	răspuns imunitar întîrziat
+/−	−	+	+	+	+/−	+	hepatită cronică activă	răspuns imunitar diminuat
+/−	+++	+	+	−	−	+	insuficienţă hepatică acută	răspuns imunitar excesiv

Scanned with OKEN Scanner

de-al treilea virus (-uri) NANB (1 ; 39 ; 135). De altfel, frecvența infecției cu aceste virusuri este în creștere și ea determina, la începutul anilor 1980, 15—20 % din hepatitele virale acute (80 % din cele posttransfuzionale), cu o cronicizare de circa 50 % (din care jumătate active), așa cum a reieșit din lucrările ultimului Congres mondial de gastroenterologie — Stockholm 1982 (136). Folosindu-se tehnica imunodifuziei și contraimunoelectroforezei, cu o specificitate discutabilă, la investigarea unui grup semnificativ de hepatopatii cronice AgHBs negative, două treimi din bolnavi au fost seropozitivi pentru AgNANB sau AcNANB (1). Problema specificității markerilor NANB este menținută însă în actualitate de controversele dintre diferite laboratoare, chiar în condițiile aplicării radiodozărilor și a folosirii modelului experimental (cimpanzeu). Deocamdată, în mod practic diagnosticul etiologic al hepatitei NANB se face prin formule de excludere serologică a infecțiilor A și B (absența din ser a AcHA-IgM, AgHBs, AcHBc).

AgHA, antigenul de suprafață al virusului A (enterovirus ARN) și AcHA de tip IgM (în boala acută) sau IgG (la foștii bolnavi), nu intră în atenția noastră, deoarece virusul HA nu produce hepatopatii cronice. AcHA-IgM este investigat prin hemaglutinoinhibare sau imunoaderență pentru a diferenția hepatitele acute (78 ; 102).

8.1.3. Hialinul hepatic

Frecvența hepatitelor cronice alcoolice imediat după cele virale, ca și asocierea celor două etiologii, precum și mecanismul lor imunologic de cronicizare foarte asemănător explică interesul pentru obținerea unui marker specific. Hialinul hepatocitar (HH), frecvent întîlnit în etilismul cronic, a fost incriminat ca putînd căpăta valoare antigenică cvasispecifică. Glicoproteină fibrilară, constituent hepatocitar modificat, hialinul trece în sinusoide și este astfel accesibil celulelor imunocompetente (152). Este posibilă — prin fixarea complementului sau prin imunoaderență — punerea în evidență atît a hialinului ca Ag (AgHH) prezent în ser, cît și a Ac antihialin. AgHH a fost extras din ficatul alcoolic, purificat și administrat la iepure pentru obținerea serului specific ; acesta a fost adăugat serului uman inactivat prin căldură provenit de la bolnavi cu hepatite alcoolice pentru a evidenția AgHH, iar HH purificat a fost adăugat la serul de bolnav recoltat pentru determinarea AcHH. AgHH a fost prezent cu titru ridicat la toți alcoolicii cu hepatită alcoolică în faza inițială și la o bună parte din cei cronici — cu excepția lipodistrofiei și cirozei inactive (55). AcHH s-au evidențiat cu titruri ridicate (1/640 cu fixarea complementului și 1/4096 cu imunoaderență) în hepatita alcoolică cronică și cu titruri mai joase în cea acută (fig. 13). Eluțiile de ficat au demonstrat în hepatita alcoolică avansată, ca și în ciroza hepatică activă complexe imune conținînd IgG și IgA (55).

8.1.4. Antigene embrionare

În cursul evoluției hepatopatiilor cronice, virale sau alcoolice, regenerarea hepatică reactivă se întovărășește de producerea unor antigene embrionare a căror apartenență hepatică și apariție în sînge este evidențiabilă. Ne referim la α-feto-

Scanned with OKEN Scanner

proteină (AFP) și antigenul carcinoembrionar (ACE). Creșterea importantă a concentrației lor sanguine poate semnaliza carcinogeneza hepatică sau digestivă (4; 74; 133).

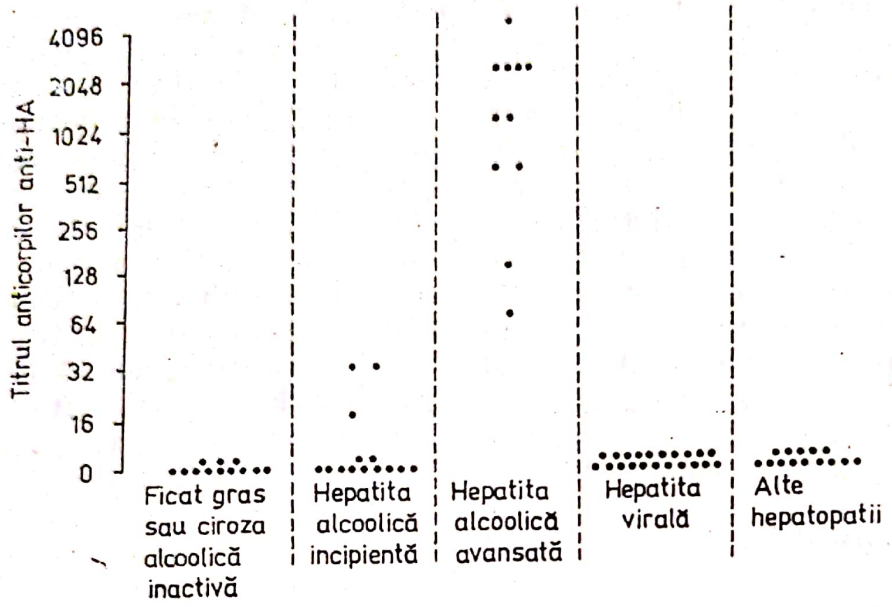


Fig. 13.—Prezența anticorpilor antihialin alcoolic (Ac HA) în diferite hepatopatii, evidențiați prin imunoaderență (după 55).

8.1.4.1. α-fetoproteina

Printr-o tehnică de radioimunodozare indirectă (96) am găsit valori ridicate ale AFP serice la 62% din hepatitele cronice; valorile erau direct proporționale cu indicele de regenerare hepatică, apreciat histologic. În majoritatea cazurilor de adenocarcinom, valorile concentrației serice au fost mult crescute (de peste 10 ori normalul). Există însă o zonă — între 80 și 200 ng/ml (valori normale 0—40 ng/ml) — în care se înscriu valori crescute atît în ciroze hepatice, hiperregenerative, cît și în adenocarcinomul hepatic; 10—15% din cancerele hepatice prezintă totuși valori normale ale AFP serice (133). Devierea regenerării spre carcinomatoză este trădată de o creștere rapidă a concentrației serice AFP (96).

8.1.4.2. Antigenul carcinoembrionar

Acest antigen a prezentat concentrații crescute la 90% din hepatopatiile cronice și la 50% din hepatitele acute; creșterea a fost proporțională cu gravitatea clinicofuncțională a procesului, fiind legată atît de regenerarea postnecrotică, cît și de alterarea metabolizării hepatice a ACE (14). Valori foarte ridicate se întîlnesc însă în cancerul colonului și uneori în cel gastric (73; 150).

8.2. Modificări ale reacției imune evidențiabile în sînge

Tabloul imunologic sanguin al hepatopatiilor cronice este, în linii mari, tabloul oricărei infecții cronice cu solicitare amplă și de durată a sistemului imun. De aceea afirmăm de la început că majoritatea manifestărilor nu sînt specifice hepatice, iar în interpretarea

informaţiilor oferite de testele respective este necesar un spirit critic ascuţit. Tocmai de aceea simultaneitatea şi repetiţia lor în timp, ca şi confruntarea permanentă cu devierile histologice hepatice constatate şi cu semiotica clinică, înregistrate etapă de etapă, sînt cele care îngăduie stabilirea corectă a paternităţii hepatice a modificării reacţiei imune. Problema cea mai dificilă este de a stabili dacă procesul este activ, pentru că numai hepatita cronică activă (cu sau fără ciroză) necesită o atitudine terapeutică susţinută. De aceea, în interpretarea datelor trebuie să recunoaştem abateri de la modularea răspunsului imun „in toto", spre deosebire de „cicatricea" imună a a unui fost proces hepatic sau nehepatic acut. În cap. 1 şi 3 am descris pe larg condiţiile normale şi patologice ale răspunsului imun, astfel ca datele ce se vor prezenta urmează a fi apreciate în raportare permanentă la cele enunţate mai ales la 3.2.1. şi 3.2.2. De asemenea, nu vor fi supuse analizei noastre în mod exhaustiv toate datele apărute în bogata literatură a ultimului deceniu, ci numai acelea care se încadrează în sistem, sînt asigurate de o tehnicicitate neîndoielnică şi au rezistat confruntărilor.

8.2.1. Gamaglobulinemie — imunoagresiune

Primul şi cel mai comun parametru este hipergamaglobulinemia, ilustrînd anticorpogeneza exagerată ca expresie a imunoagresiunii, printr-un răspuns imun umoral crescut. Din experienţa noastră (91 ; 92 ; 95) reiese că la adulţi creşteri ale concentraţiei serice normale (13 ± 3 g/l) pînă la 20 g/l nu sînt semnificative pentru un proces activ ; între 20 şi 25 g/l au valoare relativă, iar peste 25g/l indică cu multă probabilitate o hepatită cronică activă. Sînt deci de făcut rezerve pentru tineri (a căror medie a normalului este mai joasă) şi pentru bolnavi cu o bogată încărcătură anamnestică infecţioasă (tuberculoză, infecţii cronice genitale, urinare etc.). În cazul cirozelor hepatice cu sindrom portal intervine hipergamaglobulinemia nespecifică prin stimulare continuă a anticorpogenezei în urma shunt-ului porto-cav, în condiţiile bolii hepatice cronice ; nu este mai puţin adevărat că în sindromul portal extrahepatic, fără afectarea ficatului, nu se înregistrează creşteri semnificative ale gamaglobulinemiei (148). Cît priveşte testele de floculare serică, fidelitatea lor este discutabilă : în hepatopatiile cronice active pozitivitatea lor se înregistrează la 87 % din cazuri, iar în cele inactive la 46 %.

8.2.1.1. Imunoglobulinele

Secretate în cantitate crescută de limfocitele B scăpate de sub controlul represor, imunoglobulinele sînt mărturia atît a unei activităţi anticorpoformatoare celulare B exagerate, cît şi a proliferării masive a acestora (vezi cap. 4). Principalele clase de Ig depăşesc concentraţia normală. Valorile obţinute în cercetările noastre pe bolnavi cu diferite hepatopatii cronice, raportate la cele ale lotului martor (sensibil asemănătoare cu valorile stabilite pentru Europa (122)), sînt mult crescute în formele active de boală şi mai puţin în cele inactive. Din tabelul nr. 3 reies hiperimunoglobulinemii peste dublul normalului pentru IgG şi de 60 % pentru IgM şi IgA în hepatopatiile cronice active (98). Limitele largi de variaţie înscrise în tabel sînt explicate de neomo-

Scanned with OKEN Scanner

genitatea etiologică şi evolutivă a cazurilor. Comparînd însă valorile IgG, mai ales cu gradul de activitate estimat histologic şi biochimic, se constată următoarele (92 ; 98);

— corelaţie directă între concentraţia serică a Ig (IgG în primul rînd) şi gradul de activitate al hepatitei ;

— corelaţie între clasa de Ig crescute dominant şi etiologia hepatopatiei: IgG entru cele virale, IgA pentru cele alcoolice, IgM pentru cele biliare ;

— corelaţie între gradul abaterii concentraţiei Ig şi sensul evolutiv al bolii, ascensiunea curbei indicînd un proces activ, iar coborîrea sa o tendinţă de inactivare ;

— corelaţie între configuraţia curbei hiperimunoglobulinemiei şi eficienţa tratamentului imunodepresor (prednison, azatioprină).

branale în primul rînd, determinate de diferiţi factori etiologici (virali şi/sau toxici). Sub acţiunea acestora membrana hepatocitară alterată pune în libertate, printre altele, o moleculă lipoproteică cu capacitate antigenică, cu greutate moleculară de aproximativ 40 000 — 96 000 daltoni : LSP (pl. III, fig. 8).

Importanţa imunopatogenică pentru producerea şi întreţinerea hepatitei cronice active a LSP a fost semnalată iniţial experimental (iepure) de Meyer zum Buschenfelde ; apoi a fost izolată la om de McFarlane (80) şi purificată (6 ; 21 ; 80). Specificitatea sa de organ a fost susţinută şi argumentată experimental. Eluţiile şi cromatografiile pe Sephadex au evidenţiat în afară de LSP (fracţiunea liposolubilă) LP-1 şi LP-2 (fracţiune hidrosolubilă).

Tabelul nr. 3. Imunoglobulinele serice în hepatopatiile cronice (valorile medii şi limitele de variaţie, exprimate în U.I.)

Imunoglobuline	Hepatopatii cronice active	Hepatopatii cronice inactive	Martori
IgG	355 (108—700)	239 (84—600)	158 (136—196)
IgM	232 (62—550)	233 (70—500)	155 (77—210)
IgA	268 (74—741)	252 (52—600)	158 (136—196)

8.2.1.2 . Autoanticorpii

Specifici şi nespecifici, autoanticorpii reprezintă majoritatea imunoglobulinelor pe seama cărora se realizează hiperimunoglobulinemia din hepatopatiile cronice active, expresie a exagerării răspunsului imun. Cea mai însemnată categorie o constituie autoanticorpii antimembranali hepatocitari care permit acţiunea citotoxică imunoagresivă a limfocitelor. Acestea iau naştere, aşa cum am arătat în subcap. 4.2.1., în urma alterărilor hepatocitare membranale — şi testarea prin anti-LSP marcat o dovedeşte (pl. III, fig. 7) — LP-2 provine din citoplasmă. Totuşi, prin imunodifuzie (Ouchterlony) anti-LSP formează linii de precipitare şi cu LP-2. Deci, cel puţin unul (LSP) dacă nu mai multe antigene hepatice specifice par să existe, dar sînt labile, greu detectabile şi identificabile chimic ; sînt necesare cercetări în continuare pentru purificare înainte de a se trage concluzii definitive. Fapt este că

În timp ce LSP este de origine mem-

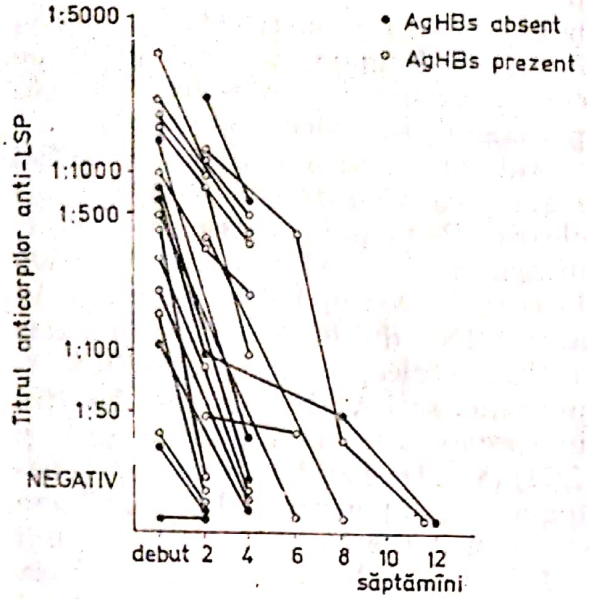


Fig. 14. — Evoluția titrurilor anti-LSP la bolnavii cu hepatită virală acută (după 50).

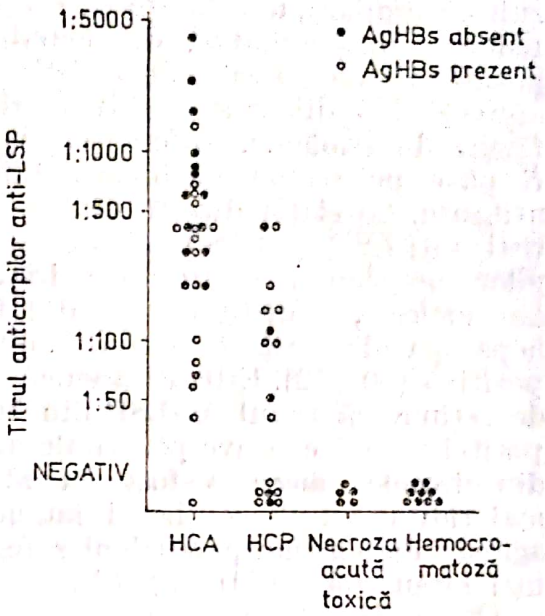


Fig. 15. Titrul anticorpilor anti-LSP la bolnavi cu hepatopatii cronice active și inactive (după 50).

LSP produce, după injectare la iepure, anticorpi specifici și că administrarea repetată și îndelungată a acestora determină apariția la același animal a leziunilor de hepatită cronică agresivă (19). O seamă de investigații, reușind să pună la punct o tehnică de radioimunodozare a anti-LSP pe serul uman, au detectat Ac specifici la bolnavi cu hepatopatii cronice virale sau alcoolice și chiar în ciroze biliare primitive (50 ; 52 ; 139). Astfel, în 1977 la Unitatea de hepatologie din Londra, 29 din 30 de bolnavi de hepatită cronică activă cu și fără AgHBs au prezentat anti-LSP în ser cu titruri ridicate și numai 10 din 17 hepatite cronice persistente (cu titruri joase) (fig. 14) (50). În 19 din 37 ciroze biliare, de asemenea, mai ales în stadiile avansate (73 % în st. IV și 0 în st. I și II), s-au evidențiat anti-LSP cu titru înalt (139). Este interesant de remarcat că în hepatitele acute titrul anti-LSP a fost ridicat inițial, dar a scăzut după 2—8 săptămîni, odată cu intrarea în convalescență (fig. 15) (50). Cu

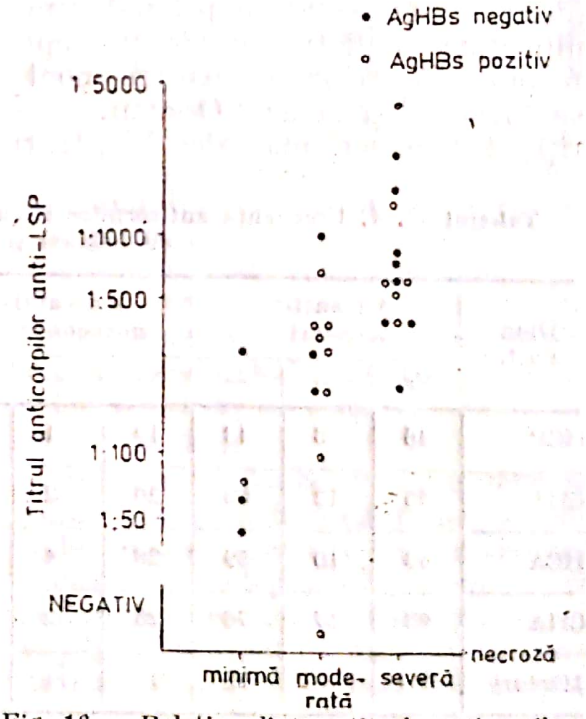


Fig. 16. — Relația dintre titrul anticorpilor anti-LSP și gradul necrozei hepatocitare în hepatita cronică activă (după 50).

aceeaşi tehnică la Berlin (76) şi în Japonia (52) au fost obţinute rezultate similare, dar cu procente mai reduse : circa jumătate din hepatopatiile active aveau anti-LSP şi aproape 1/3 din cele inactive, indiferent de etiologie. Diferenţele pot fi puse pe seama purificării LSP utilizate. Corelaţia directă dintre titrul anti-LSP şi titrul autoanticorpilor nespecifici (antimitocondriali, antinucleari, antifibră netedă) în hepatopatiile cronice active este pozitivă (50; 52). Este, de asemenea, de reţinut că titrul Ac-LSP din hepatitele cronice active postvirale sau din cirozele biliare a fost cu atît mai ridicat cu cît conflictul imunoagresiv mezenchim-parenchim a fost mai intens (50; 139) (fig. 16).

Alţi autoanticorpi — antinucleari, antimitocondriali, antifibră netedă, — anticorpi nespecifici de organ şi de specie au fost semnalaţi în ultimele două decenii în serul bolnavilor de hepatopatii cronice, printre alţi anticorpi circulanţi cu titru crescut. Evidenţierea lor, iniţial experimental, apoi clinic, a generat discuţii interpretative privind semnificaţia; oscilaţia dintre un epifenomen şi un proces patognomonic se menţine şi astăzi. Oricum, apariţia lor în ser, mai ales la titruri ridicate, ca şi hepatotropismul demonstrat (imunofluorescenţă) în raport cu forma etiopatogenică a bolii hepatice justifică cel puţin interesul diagnostic, dacă nu şi pe cel patogenic în contextul imunopatologiei hepatice (98; 106).

Anticorpii antinucleari nespecifici reacţionează cu diverse structuri nucleare. Principala categorie o formează Ac anti-ADN care se găsesc în titruri mari în LED; există şi Ac anti-ARN dublu catenar sau chiar antiribonucleoproteine, anti-ARN + proteine, anti-ADN+histone. Aparţin în special clasei IgG (dar şi IgA şi IgM) (84). Deşi au fost consideraţi patognomonici pentru LED, se întîlnesc cu titruri diferite şi în alte afecţiuni autoimune, inclusiv în HCA şi ciroza biliară. Experimental, Ac antinucleari apar după introducerea de substanţe hepatotoxice şi imunizări cu extracte hepatice. Se notează corelaţia cu concentraţia γ-globulinelor (106). Cercetările noastre efectuate pe un număr important de bolnavi (tabelul nr. 4) ne-au indicat o frecvenţă de 17 % în HCA, faţă de 7 % în HCP; am remarcat creşterea procentului la 27 în formele cu activitate mezenchimală intensă, apreciată prin puncţie-biopsie hepatică, sau cu evoluţie spre adevărată ciroză (98).

Tabelul nr. 4. Frecvenţa anticorpilor circulanţi anticelulari în hepatopatiile cronice (274 de bolnavi şi 33 de martori)

Diagnostic	Ac antinucleari			Ac antimitocondriali			Ac anticitopl.			Ac antimuschi net.		
	Nr.	+	−	Nr.	+	−	Nr	+	−	Nr.	+	−
HCP	46	3	43	19	1	18	46	7	39	46	12	34
CHI	65	12	53	26	2	24	66	11	55	66	26	40
HCA	69	10	59	28	4	24	70	11	59	70	30	40
CHA	93	17	76	28	2	26	92	24	68	92	41	51
Martori	23	0	23	16	1	15	23	2	21	23	3	20

Scanned with OKEN Scanner

În cazistica spitalului Fundeni (15), folosind aceeași tehnică, procentele au fost ceva mai ridicate (10%, respnctiv, 38%).

Anticorpii antimitocondriali nespecifici au fost descriși la bolnavi cu ciroză biliară și considerați patognomonici (94%, față de 3% în icterele obstructive); ulterior au fost evidențiați și în alte hepatopatii cronice active. Se investighează prin tehnica de fixare a complementului și prin imunofluorescență, fiind de mai multe tipuri. Se corelează cu concentrația serică a IgM. În hepatopatiile cronice cercetate de noi (tabelul nr. 4) prezența lor a fost de 14% în HCA și numai de 5% în cea persistentă (reacția de fixare a complementului). Procentele sînt mai ridicate în alte statistici (15).

Anticorpii anticitoplasmatici nespecifici au fost evidențiați prin imunofluorescență, mai ales în cirozele hepatice active (26%) și mai puțin în hepatitele cronice persistente (7%) (98).

Anticorpii antimușchi neted sînt semnalați frecvent în hepatopatiile cronice, ca și în alte boli autoimune (artrita reumatoidă), dar cu specificitate redusă. Natura Ag nu este cunoscută. Noi i-am întîlnit la 43% din HCA și 26% din HCP; prezența lor a caracterizat mai mult de jumătate din adenociroze (98).

Anticorpii antialbumină polimerizată, aparținînd în cea mai mare parte clasei IgM, au fost identificați prin imunodifuzie și hemaglutinare; Ag este reprezentat de polimeri de albumină cu mare greutate moleculară. Prezența Ac am consemnat-o la 25% din hepatopatiile cronice, mai frecvent în ciroze (36%), fără diferențe semnificative între formele active (28%) și inactive (30%) de boală, dar în legătură cu deficiența în sinteza albuminei; de altfel s-a putut stabili o corelație între prezența Ac antialbumină și reducerea albuminemiei

Apreciată global, prezența acestor anticorpi anticelulari nespecifici, menționați mai sus, a fost remarcată în cercetările noastre la 83% din hepatopatiile cronice active și la numai 10% din cele inactive (98).

Asupra unor autoanticorpi specifici hepatitei, evidențiați experimental și clinic prin tehnica histoimunofluorescenței vom reveni la prezentarea modificărilor imune evidențiabile în ficat (8.2.2.).

8.2.1.3. Complexele imune, complementul

Complexele imune, asociații macromoleculare Ag-Ac, legate specific, apar în ser sau în ficat și alte organe și în cursul hepatopatiilor cronice. Se pot prezenta sub formă solubilă (reacție în exces de Ag) sau insolubilă (precipitat în condiții de echivalență) (84). Decelarea complexelor imune se poate face prin diferite metode, evidențiindu-se variate tipuri; astfel cu o tehnică (testul Raji) se decelează complexe imune în toate hepatopatiile cu AgHBs și în nici una fără, iar cu testul cu utilizarea complementului, complexele apar aproximativ egal în ambele forme etiologice de boală. Nivelul complexelor imune fixatoare de complement este mai ridicat în cirozele biliare decît în celelalte hepatopatii. Acest fapt ar putea fi atribuit capacității reduse a sistemului reticulo-endotelial, inclusiv a celulelor Kupffer, de a epura complexele mari (>19S).

Scăderea nivelului complementului seric prin fixarea sa pe complexele imune exprimă de asemenea modificarea răspunsului imun umoral. Creșterea catabolismului C_3 și C_{1q} în hepatopatiile cronice inclusiv ciroza biliară este mai accentuată

Scanned with OKEN Scanner

în cazurile cu AgHBs prezent (82). Rolul discutabil al complexelor imune în producerea leziunilor hepatice va fi analizat mai jos (8.3.3.).

8.2.2. Echilibrul limfocitar

Concomitent cu modificările biochimice arătate se produc în sînge dezechilibre în populaţia limfocitară. Aşa cum s-a mai arătat (3.1.1., 4.1.1.), în legătură cu intervenţia factorilor etiologici şi genetici, numărul limfocitelor reglatoare din sînge — subpopulaţia T_s — scade; apare imunodeficienţa. Ca o consecinţă a acesteia creşte populaţia limfocitară B — plasmocitele anticorpoformatoare. Decelarea şi măsurarea acestor dezechilibre sînt dificile şi aproximative. Majoritatea tehnicilor lolosesc identificarea prin stimularea limfocitară in vitro (rozetarea, transformarea blastică, anticorpi monoclonali), altele indirect, in vivo (intradermoreacţiile).

8.2.2.1. Testul rozetei E

Utilizat mai larg, acest test poate estima gradul reducerii numărului limfocitelor T din sînge. Astfel, la investigarea a 116 bolnavi cu hepatopatii cronice s-a constatat o scădere semnificativă a limfocitelor T în cele active (tabelul nr. 5).

Rezultate similare sînt consemnate şi în alte lucrări (132 ; 144). Intensitatea scăderii numărului de limfocite T circulante s-a corelat cu gradul de activitate al procesului apreciat histologic.

8.2.2.2. Testul anticorpilor monoclonali

Investigaţia subpopulaţiilor limfocitare T este posibilă cu ajutorul anticorpilor monoclonali. În mod normal, cu această tehnică proporţia T_s este de $31 \pm 3\%$, iar cea a T_h de $65 \pm 3\%$ din populaţia T (119). În HCA s-a găsit o proporţie scăzută a T_s în sînge indiferent de etiologie (31 ; 119 ; 132).

Scăderea raportului T_s/T_h este realizată nu numai prin reducerea elementelor T_s, dar şi prin creşterea numărului T_h circulante, aşa cum a arătat Pachini (105) prin analiză citofluorimetrică.

8.2.2.3. Testul transformării blastice

Observaţii similare au fost realizate şi prin tehnica transformării blastice a limfocitelor (TBL), după stimulare cu mitogeni nespecifici. Aşa cum s-a arătat în cap. 5 şi 7, ConA se adresează cu precădere limfocitelor T_s. Cu acest test au fost obţi-

Tabelul nr. 5. Scăderea numărului limfocitelor T circulante în hepatopatiile cronice active (tehnica rozetei) (după 4)

	HCA virale	HCA alc.	CHA	HCP	Steatoza alcoolică	CHI	Martori
Media %	36,8	34,6	33,1	47,5	51,5	54,2	52,4
DS	5,7	5,03	5,03	3,7	2,4	3,1	4,4
p	0,001	0,001	0,001	NS	NS	NS	—
Nr. caz	17	22	22	10	30	15	12

nute următoarele rezultate (tabelul nr. 6):

Tabelul nr. 6. Limfocitele T_s din singe (%) în hepatopatiile cronice (după 54)

Limfocite circulante	ConA (TBL)	PWM (sinteză Ig)
Normal	38±16	86± 7
HCA și CHA	2±28	75±12
HCA (după prednison)	7±24	—
HVA	51±31	85± 9
HCP	27±34	82± 9
CHI	30±24	83± 9

Față de indicele înregistrat la normali de 38 ± 16 % transformări blastice, în HCA proporția a fost de numai 2 ± 28 %; în HCP și în cirozele inactive reducerea nu a fost semnificativă. Noi însine folosind aceeași tehnică am investigat 90 de bolnavi cu hepatopatii cronice al căror diagnostic a fost asigurat prin explorări histologice și biochimice repetate. Am efectuat în același timp stimularea TBL și cu PHA și PWM pe lîngă ConA; am exprimat însă rezultatele printr-un indice de transformare realizat prin estimarea valorii raportului numărului de pulsuri (H^3) din proba cu mitogeni față de cel din proba martor. Rezultatele noastre (tabelul nr. 7) ne arată o reducere la jumătate a indicelui TBL după ConA la bolnavi cu HCA (1,8 ± 0,7) și 2,5 ± 0,4 în CHA; în formele inactive de boală reducerea a fost moderată (3,0 ± 1,7) față de 4,1 ± 0,4 la martori).

Din punct de vedere interpretativ este o diferență între tehnica anticorpilor monoclonali și cea a TBL cu ConA, prima indicînd numărul celulelor T_s, iar secunda activitatea supresoare a limfocitului T_s. De altfel, atît indicele TBL cu PHA, cît și cel cu PWM au arătat modificări în același sens cu TBL cu ConA, adică valori cu atît mai scăzute cu cît procesul hepatitic a fost mai activ.

Ca o consecință a dereglării controlului depresor prin reducerea numărului și activității T_s, linia limfocitară B este defrenată, funcția anticorpoformatoare exagerîndu-se (cap. 3). Astfel, investigîndu-se la 53 de bolnavi numărul limfocitelor B, s-a observat o creștere semnificativă a acestuia în hepatitele cronice și cirozele hepatice (tabelul nr. 8).

Indiferent de etiologie, numărul a fost mai ridicat în formele active de boală și a marcat o scădere în cursul prednisonoterapiei.

Tabelul nr. 7. Valorile ($\bar{x} \pm DS$) indicelui TBL, folosind diferiți mitogeni, în hepatopatiile cronice comparativ cu lotul martor

Diagnostic	Nr. cazuri	I.PHA ($\bar{x} \pm DS$)	I.PWM ($\bar{x} \pm DS$)	ConA ($\bar{x} \pm DS$)
HCA	21	4,2±0,5	2,6±0,7	1,8±0,7
CHA	21	4,0±0,9	2,7±1	2,5±0,4
CHI	31	6,7±1,1	3,3±0,8	2,9±0,7
HCP	17	10,2±1,9	4,5±1,1	3,1±1
Martori	30	12,1±1,8	5,9±0,9	4,1±0,4

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul nr. 8. Numărul limfocitelor B din sînge în hepatopatiile cronice (metoda Eby) (după 86)

Diagnostic	Nr. Limfocite B
Normal	$255 \pm 115 \times 10^6$
Hepatite cronice	$669 \pm 369 \times 10^6$
Ciroze hepatice	$1141 \pm 244 \times 10^6$

8.2.2.4. Intradermoreacţia

Intradermoreacţia cu stimulatori nespecifici constituie o investigaţie in vivo ce poate fi echivalată cu unele efectuate in vitro. Ea are avantajul de a comporta o tehnică mult mai simplă şi de a exprima mai rapid rezultatele. Am folosit pe un număr mare de bolnavi intradermoreacţia cu PHA (IDR — PHA) (tehnica descrisă în cap. 7). Concomitent am efectuat testul TBL la PHA şi IDR — PHA la 96 de bolnavi cu hepatopatii cronice şi 11 martori sănătoşi. Constatările noastre au evidenţiat un paralelism remarcabil între testul in vitro şi cel in vivo, la 90 din 96 de bolnavi (12). Astfel, diametrul eritemului cutanat a fost, la 48 de ore de la injectare, de 3,3 mm (2—4 mm), în HCA, şi de 6,8 mm (6—8 mm), în HCP, faţă de 7,7 mm (6—10 mm) la martori (tabelul nr. 9). Scăderea diametrului la 1/3 în HCA este semnificativă. Figura 17 demonstrează că fiecare grup de cazuri se distribuie relativ omogen în jurul valorilor medii, dispunîndu-se în trei domenii distincte.

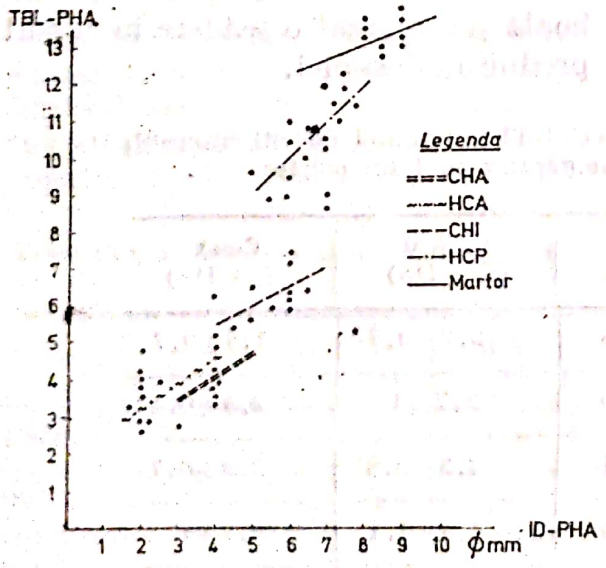


Fig. 17. — Corelaţia indicelui de transformare blastică a limfocitului la fitohemaglutinină (TBL—PHA) cu intradermoreacţia la acelaşi imunostimulant (IDR—PHA) în diferite hepatopatii cronice (după 12).

Tabelul nr. 9. Corelaţia indicelui TBL la PHA cu IDR — PHA în hepatopatiile cronice şi la martori

Diagnostic	Nr. cazuri	I.PHA ($\bar{x} \pm DS$)	IDR cu PHA (mm) la 48 h
HCA	24	$4,2 \pm 0,5$	3,3 (2—4)
CHA	23	$4,0 \pm 0,9$	4,2 (2—5)
CHI	32	$6,7 \pm 1,1$	5,3 (4—6)
HCP	17	$10,2 \pm 1,9$	6,8 (6—8)
Martori	11	$13,1 \pm 1,1$	7,7 (6—10)

8.3. Modificări ale reacţiei imune evidenţiabile în ficat

Examenul histopatologic al ficatului cu ajutorul puncţiei-biopsie constituie astăzi o condiţie „sine qua non" a diagnosticului hepatitelor cronice active şi a estimării întinderii şi intensităţii procesului imunoagresiv. Investigaţia histologică priveşte, pe de o parte, celula-ţintă a agresiunii factorilor etiologici şi a celor legaţi de devierea răspunsului imun—hepatocitul—şi, pe de altă parte, limfocitul, instrumen-

tul imunoagresiunii umorale şi celulare. Caracterul leziunilor de la zona de contact dintre parenchimul distrofic şi mezenchimul activat oferă cheia diagnosticului de HCA şi înţelegerea imunopatologiei hepatice proprie procesului de cronicizare. Cu toată ponderea sa deosebită, investigarea histologică in vivo nu consemnează decît un moment din evoluţie şi numai o latură a fenomenului. De aceea este necesară coroborarea datelor obţinute cu cele recoltate prin alte metode, ca şi compararea lor cu cele obţinute prin examene precedente. Se ţine evident seama de limitele tehnicilor utilizate şi de erorile posibile; de aici decurg rezervele interpretărilor.

8.3.1. Infiltratul limfoplasmocitar

Infiltratul limfoplasmocitar mezenchimal portal şi periportal, interşi intralobular este mărturia procesului inflamator reactiv şi al alterării răspunsului imun. Aşa cum arătam în prima parte a monografiei (3.2. şi 4.2.) celulele active dominante sînt, pe de o parte, limfocitul T_c şi, pe de alta, plasmocitul anticorpoformator, a căror activitate a scăpat de sub controlul limfocitului T_s insuficient şi deficient. Raportul numeric al populaţiilor limfocitare T/B scade în sîngele circulant prin scăderea celulelor T şi se inversează în ficatul afectat de hepatita activă.

8.3.1.1. Limfocitul T

Se constată prin tehnica rozetei (E şi EAC) în ţesutul hepatic, recoltat prin puncţie-biopsie, că 82% din limfocite sînt limfocite T, cele mai multe aglomerate în infiltratul din zona de contact a parenchimului (48). Folosindu-se tehnica imunofluorescenţei se ajunge la constatări similare (31; 83). Identificînd subpopulaţiile LT în ţesutul hepatic cu ajutorul anticorpilor monoclonali OKT şi al analizei citofluorimetrice se remarcă creşterea proporţiei T_c faţă de T_h în raport invers faţă de cel constatat în sîngele circulant (105).

8.3.1.2. Limfocitul B — plasmocitul

În cercetările noastre efectuate prin intermediul a 2 941 de puncţii-biopsii hepatice la 1 774 de bolnavi cu hepatopatii cronice (641 puncţii-biopsii repetate, în cursul evoluţiei de 2—12 ani, la 222 HCA) am remarcat prezenţa plasmocitelor în infiltratul mezenchimal, cu atît mai numeroase cu cît procesul era mai activ (pl. IV, fig. 9 şi 10), demonstrînd o intensă activitate anticorpoformatoare in situ. În unele forme, la tineri, bogăţia de plasmocite este deosebită, întovărăşindu-se de o mare hipergamaglobulinemie şi hipervîscozitatea serului (hepatita cronică cu plasmocite) (68).

8.3.1.3. Celula Kupffer

Macrofage, situate de-a lungul sinusurilor hepatice, au în afara activităţii fagocitare capacitatea de a interacţiona cu populaţiile limfocitare participante la răspunsul imun celular şi umoral. Abilitatea lor de a prelua şi prelucra antigenele apărute în cursul procesului de cronicizare a hepatitei şi de a le prezenta limfocitelor imunocompetente este esenţială. În HCA se remarcă creşterea numărului celulelor Kupffer, şi mobilizarea acestora cu atît mai intens cu cît activitatea procesului este mai mare. Ele intervin în transformarea blastică, iniţierea sintezei şi secreţiei de limfokine, dezvoltarea şi intensificarea capacităţii anticorpoformatoare şi citolitice. Factorii

Scanned with OKEN Scanner

secretaţi de celula Kupffer facilitează selectiv diferenţierea celulelor precursoare în limfocite B şi T (116).

8.3.2. Antigene şi anticorpi (virali, hialini, biliari)

Mărturia directă a formării şi depunerii Ig-lor în ficat am obţinut-o prin tehnica imunofluorescenţei cu ser antiglobulinic ; mezenchimul portal, mai ales la zona de contact cu parenchimul, şi o bună parte a traveelor hepatocitare au fost marcate de-a lungul sinusoidelor la 4/5 din bolnavi cu HCA şi excepţional la cei cu forme inactive de boală (pl. III, fig. 6) (94). Tratamentul secţiunilor cu ser antiglobulină umană marchează chiar membrana nucleară şi nucleolii hepatocitelor (pl. IV, fig. 11) (106). Aşa cum arătam în prima parte a monografiei (3.2 şi 4.2.), imunoglobulinele îndreptate către hepatocit sînt fie autoanticorpi — anti-LSP, antinucleari, antimitocondriali, antimuşchi neted — fie heteroanticorpi provocaţi de diferiţi factori etiologici (virus, alcool), a căror prezenţă în ser a fost analizată mai sus (8.1.1.).

În ficatul din hepatopatiile cronice postvirale au fost evidenţiate mai ales *fracţiunile virale* AgHBs şi AgHBc, ca şi anticorpii juxtamembranali. Investigaţiile noastre cu metoda Shikata (orceină), efectuate pe ţesut hepatic prelevat prin puncţie-biopsie la 125 de bolnavi cu hepatopatii cronice cu AgHBs în ser, ne-au arătat prezenţa AgHBs în citoplasmă la 38,4% din cazuri, cu distribuţie şi număr variabil, fără diferenţe semnificative în legătură cu forma de boală (pl. V, fig. 12) (9). Folosindu-se tehnici directe şi specifice cu Ac fluorescenţi, s-a evidenţiat localizarea nucleară a AgHBc şi citoplasmatică a AgBHs. S-a remarcat caracterizarea formelor active de boală prin prezenţa AgHBc nuclear şi a AgHBs juxtamembranal, pe cînd absenţa AgHBc şi distribuţia difuz citoplasmatică a AgHBs s-au întîlnit în hepatopatiile cronice inactive (111). Prezenţa virusului în hepatocit determină unele modificări membranale. Utilizîndu-se Ac fluorescenţi, anti-IgG umană şi anti-HBs/HBc s-a izbutit să se demonstreze existenţa juxtamembranal hepatocitar a două tipuri de Ig, unul granular la bolnavi cu AgHBc în nucleul celular şi altul linear în cazurile fără AgHBc. Imunoglobulinele evidenţiate ar putea fi interpretate ca Ac antimembranali (anti-LSP?) (137). În cazul hepatitelor cronice NANB, s-a demonstrat prezenţa AgNANB în nucleul hepatocitelor recoltate prin puncţie-biopsie, folosind anticorpi anti-NANB fluorescenţi ; specificitatea imunoflorescenţei a fost probată prin blocare prealabilă cu AcHC nemarcat (135 ; 136).

Leziunea histologică din hepatitele alcoolice se caracterizează prin necroză hepatocelulară, infiltrat leucocitar, mai ales polinuclear, *hialin alcoolic*, şi, în caz de cronicizare, prin predominanţa infiltratului limfocitar (limfocit T) şi hiperplazia colagenului. Hepatocitele din hepatopatiile cronice alcoolice conţin în citoplasmă Ag hialin (AgHH) care cu Ac induşi în singe (AcHH) realizează complexe imune. S-a demonstrat existenţa acestora în eluţiile de ficat recoltat de la bolnavi decedaţi prin hepatite şi ciroze alcoolice active (55). Hialinul este un agregat de filamente tubulare formate din glicoproteine (55% proteine, 4% fosfolipide, 15% glucosamină, 18% desoxihezoză şi 6% aminoacizi). AgHH este chemotactic, contribuind la acumularea de leucocite polinucle-

are; în același timp sensibilizează limfocite T care elaborează un factor favorabil creșterii încorporării de prolină și formării colagenului hepatic. Se explică astfel imunologic caracterul lezional al hepatopatiilor cronice alcoolice.

Așa cum am arătat (vezi 4.1.), geneza și evoluția cronică a cirozei biliare recunoaște de asemenea un mecanism imunopatologic. Boală colestatică de cauză necunoscută, în care canalele biliare intrahepatice de mic calibru sînt distruse în cadrul unui proces granulomatos, ciroza este numai stadiul final al unei colangite cronice nesupurative, distructive, evoluînd în patru etape (127), din care primele două se disting cu dificultate de HCA postvirale. Infiltratul este format în primul rînd din limfocite și plasmocite, incluzînd și eosinofile și histiocite, alcătuind uneori granuloame. Epiteliul ductular este lezat în grade diferite pînă la necroză și regenerare (pl. V, fig. 13). *Fracțiunile antigenice biliare* specifice, generate de lezarea epiteliului canalicular prin factori încă neidentificați, induc producerea de Ig de tip IgM și conflictul imunoagresiv este pornit. S-a demonstrat prin tehnici de imunofluorescență prezența IgM în infiltratul periductular (pl. VI, fig. 14) și a complementului în epiteliul biliar (pl. VI, fig. 15) din ciroza biliară (106).

8.3.3. Necroza parcelară progresivă

Zona de contact dintre mezenchimul activat prin infiltratul limfoplasmocitar citotoxic și anticorpoformator, descris mai sus, și parenchimul hepatic modificat antigenic (8.3.2.) se caracterizează prin necroză parcelară progresivă („piecemeal necrosis"). Lezarea hepatocitului se datorește acțiunii citotoxice a LT, care acționează și prin intermediul unor imunoglobuline (anti-LSP în primul rînd, dar nu singurul) asupra structurilor epiteliale hepatice (cap. 4). Interesate pot fi hepatocitele de la periferia lobulilor, cordoanele imediat următoare (cînd infiltratul a pătruns în lobul), hepatocitele de la exteriorul nodulilor de regenerare (în cazul cirozelor active) sau epiteliul biliar al canalelor portale sau interlobulare. Mezenchimul se extinde în parenchim, iar acesta este erodat progresiv prin necroză. În zona de contact se întîlnesc față în față sau amestecate hepatocite distrofice, necrotice sau dezagregate, limfocite și plasmocite, colagen (pl. IV, fig. 9 și 10). Progresiv se produc restructurări hepatice inițial microscopice apoi macroscopice. Analiza raportului intim dintre T_c și hepatocite în prezența autoanticorpilor specifici este evocatoare. Alăturîndu-se un strat de hepatocite umane cu unul de limfocite normale s-a observat un contact strîns între limfocit și hepatocit cu distrugerea treptată — degenerescență veziculară, ruptură, fragmentare — a acestuia (58). Procesul a avut loc numai cînd hepatocitele au fost în prealabil tratate cu ser provenit de la bolnavi cu HCA (în prezența serurilor normale sau de HCP, efectul citotoxic nu s-a produs).

8.4. Alterări secundare ale funcționalității hepatice

Funcționalitatea ficatului este modificată în cursul hepatopatiilor cronice atît prin reducerea întinderii și capacității parechimului, cît și prin diminuarea suprafeței de

contact a acestuia cu sîngele. Imunoagresiunea determină direct prima modificare şi indirect pe cea de-a doua; deci tulburările răspunsului imunitar se reflectă în capacitatea funcţională a organului.

8.4.1. Reducerea sintezelor

Reducerea sintezei albuminei este consecinţa cea mai severă a micşorării suprafeţei funcţionale a parenchimului hepatic. Prin distrofie şi necroză hepatocitară întinderea totală a reticulului endoplasmatic se restringe progresiv. Scăderea debitului secretor de albumină, exprimată prin reducerea albuminemiei sub limita inferioară a normalului (40 g ± 4g/l), chiar sub 25g/l în ciroze, determină tulburări nutriţionale cu topirea maselor musculare pînă la caşexie. Diminuarea sintezei albuminei se răsfrînge de asemenea asupra sintezei lipoproteinelor şi consecutiv a circulaţiei grăsimilor; apare lipodistrofia hepatică.

Deosebit de importantă este afectarea capacităţii de transport de către albumină a hormonilor, enzimelor, pigmenţilor biliari, medicamentelor etc., ceea ce induce tulburări semnificative în alte sisteme. Exprimarea gradului de alterare a sintezei albuminei prin concentraţia sa în sînge este deci cu mult mai fidelă decît prin notarea proteinemiei, care este rezultatul a două procese opuse — hipoalbuminemia şi hiperglobulinemia. Nu mai menţionăm, în problema sintezelor hepatocitare ca semnale de diagnostic, decît hipocolesterolemia şi hipoprotrombinemia.

8.4.2. Reducerea funcţiei de transfer

Reducerea capacităţii de transfer a hepatocitului lezat — în primul rînd excreţia pigmenţilor biliari — ţine atît de alterarea mecanismelor intracelulare (captare, transport, conjugare, excreţie), de diminuarea suprafeţei hepatocitului prin amputarea microvilozităţilor ambilor poli celulari (sinusoidal şi canalicula), cît şi de modificarea comunicaţiilor dintre spaţiile Disse şi canaliculi cu blocarea filtrării (107). Totuşi, enorma întindere a suprafeţei parenchimului hepatic suportă reduceri substanţiale înainte de a apare hiperbilirubinemia. Cît priveşte acizii biliari, ciclul lor este afectat de hepatocitul lezat prin imunoagresiune atît în sinteză, cît şi în transfer, şi mai ales în excreţie, prin sistemul microtubular alterat, îndeosebi în ciroza biliară primitivă. De aceea, metodele actuale de estimare a concentraţiei serice a acizilor biliari semnalează mai precoce şi fidel gradul leziunilor hepatice (pruritul apare numai la concentraţii ridicate).

Testele de transfer hepatocitar folosind fie substanţe chimice (bromsulftaleina, verdele de indocianin), fie trasori radioactivi (roşu de Congo marcat cu I^{131} etc.) au semnificaţie cînd li se apreciază panta de eliminare (clearance) şi îndeosebi cînd sînt efectuate repetat în diferite momente evolutive ale bolii. De altfel, în diagnosticul HCA repetarea periodică a investigaţiilor este o necesitate.

8.4.3. Modificările enzimatice

Aceste modificări sînt semnalate ca răsunet al alterărilor mitocondriale hepatocitare, în primul rînd, în urma imunoagresiunii autoîntreţinute. Dinamica concentraţiei lor serice este ondulantă, depăşind în HCA de cel puţin 2—4 ori valorile normalului, în cazul TGO, TGP, LDH şi GGTP; în formele severe,

Scanned with OKEN Scanner

colestatice TGP și GGTP pot indica creșteri de 10 ori ale normalului. În dinamica răspunsului imun din hepatopatiile cronice există o corelație între gradul alterării acestuia și intensitatea modificărilor concentrației serice a enzimelor menționate, în special TGO; astfel, s-a stabilit un raport direct între concentrațiile Ac anti-LSP și TGO. Totuși, normalizarea postterapeutică a indicilor enzimatici nu concordă cu corectarea imunitară și histologică decît în 45% din cazuri (25).

8.4.4. Alterările hemodinamice portosistemice

Sînt prezente în toate hepatopatiile cronice, dar îndeosebi în cirozele hepatice. Ele constau mai ales în reducerea debitului sanguin hepatic și sînt determinate în primul rînd de barajul hepatic pre- și intrasinusoidal. Consecința este, pe de o parte, reducerea întinderii și intensității schimbului hematohepatocitar și, pe de alta, derivarea sistemică extrahepatică parțială a sîngelui portal; epilogul este insuficiența hepatică gravă și encefalopatia portohepatică. Nu există o corelație directă între gradul modificărilor imunitare și intensitatea alterărilor hemodinamice; totuși, mai ales între ciroza hepatică activă și cea inactivă, cu indici imunitari diferiți, sînt deosebiri între măsura în care corelațiile hematohepatice la nivel sinusoidal influențează funcționalitatea hepatocitară. Raporturile sînt deci de complementaritate. În acest spirit pot fi interpretate în diagnostic valorile testelor (indirecte) de circulație hepatică (cu markeri chimici — BSP, sau izotopici — roșu de Congo I^{131}), ca și semnele clinice și paraclinice (examen radiologic, laparoscopie) de stază și hipertensiune portală.

8.5. Dinamica factorilor imunitari în evoluția procesului de cronicizare

Procesul de cronicizare a hepatitei este prin definiție progresiv și prin natură imunoagresiv. Autoîntreținerea lui este determinată de demodularea imunitară prin crearea și întreținerea unor cercuri vicioase, în care deficiența limfocitelor supresoare favorizează agresiunea celulelor hepatolitice prin intermediul unei anticorpogeneze specifice exagerate (3.3.). Interacțiunea mezenchimul activat-parenchimul distrofic are intensități diferite, cu dinamică ondulantă progresivă sau regresivă (terapeutic sau spontan) (4.2.). Diagnosticul de formă de boală și moment evolutiv trebuie să se bazeze pe aprecierea dinamică a unor parametri imunitari și funcționali conjugați. Vom insista asupra primilor.

8.5.1. Dinamica răspunsului imun umoral

În practica curentă, hipergamaglobulinemia dublînd normalul caracterizează hepatopatiile cronice active; ea reflectă creșterea imunoglobulinemiei, a IgG în primul rînd, cu particularizări, pentru hepatopatiile alcoolice și cirozele decompensate portal — IgA, pentru cirozele biliare primitive — IgM. Am observat, ca și la alți cercetători, o concordanță între valorile acestor parametri și intensitatea leziunilor histologice, dar mai ales am remarcat că o curbă ascendentă a lor trădează trecerea spre cronicizare sau

Scanned with OKEN Scanner

evoluţia spre agravare a HCA ; şi invers, declinarea valorilor hipergamaglobulinemiei sau/şi a hiperimunoglobulinemiei (mai ales IgG) marchează evoluţia favorabilă, un răspuns terapeutic pozitiv. Bineînţeles că dinamica acestor parametri nu se poate realiza numai cu două valori ; repetarea diminuă factorii de eroare biologici şi tehnici.

În aceeaşi sferă a răspunsului imun umoral, titrul seric al AcLSP oferă, repetat în timp, informaţii asupra evoluţiei. O hepatită acută menţine valori ridicate cel mult 2 luni ; dacă titrul rămîne ridicat în continuare, cronicizarea bolii este foarte probabilă (50). Tratamentul imunodepresor eficient determină concomitent retrocedarea leziunilor histologice şi diminuarea titrului AcLSP (50 ; 139). Se observă, de asemenea, o corelaţie între concentraţia AcLSP şi prezenţa şi titrul autoanticorpilor celulari nespecifici (52). Reducerea acestora din urmă concordă cu scăderea hipergamaglobulinemiei (106), indicînd un sens evolutiv favorabil, certificat de datele examenului histologic (95).

Urmărind timp de 46 de luni efectele — imediate şi îndepărtate — ale tratamentului imunodepresiv (prednison şi/sau azatioprină) la 67 de bolnavi cu HCA, am constatat o corelaţie semnificativă între dinamica parametrilor răspunsului imun umoral şi evoluţia histologică. Au fost investigaţi 7 parametri imunologici (printre cei 28 urmăriţi), explorările au fost repetate la fiecare 5—12 luni, puncţia-biopsie hepatică de 3—4 ori (100). Am putut observa că variaţii semnificative ale hipergamaglobulinemiei şi implicit ale Ig se produc lent la 6—12 luni de la introducerea factorului imunotrop sau de la suspendarea sa. Configuraţia autoanticorpilor celulari nespecifici se modifică în acelaşi sens. AgHBs în HCA postvirale nu a dispărut niciodată din sînge. O lucrare similară (69 de bolnavi — 58 de luni), efectuată la Mayo Clinics (25), atestă dinamica corelativă a gamaglobulinemiei cu tabloul histologic în cursul prednisonoterapiei. În general însă modificările histologice urmează, după un timp, celor umorale, în majoritatea cazurilor.

8.5.2. Dinamica răspunsului imun celular

Din cele expuse anterior (8.2.2) reiese diferenţa dintre populaţia LT şi LB din sînge şi din infiltratul mezenchimului hepatic, dintre formele active şi cele inactive ale hepatopatiilor cronice. Este evident, şi fenomenul este demonstrat de cercetările noastre şi ale altora (22 ; 30 ; 53 ; 100), că trecerea de la o formă la alta, fie prin activare episodică, fie prin remisiune terapeutică, este marcată corelativ de modificările imunitare umorale şi histologice. Astfel, la bolnavii urmăriţi de noi periodic un timp îndelungat (2—16 ani) am observat, pe de o parte, creşterea infiltratului limfoplasmocitar (limfocite T_c, LB — plasmocite) la trei sferturi din bolnavii cu hepatopatii cronice active în evoluţie spontană şi, pe de altă parte, reducerea sa cu dispariţia plasmocitelor la 2/3 din bolnavi supuşi tratamentului imunodepresiv (prednison şi/sau azatioprină). Modificările au fost perceptibile după un an şi evidente numai după doi ani. Dinamica populaţiei limfocitare din sînge este de asemenea lentă. Activitatea LT estimată prin indicele TBL la PHA, scăzută la 1/3 din valoarea normală în HCA, s-a corectat parţial la o parte din bol-

Scanned with OKEN Scanner

navi, dar numai după 2—3 ani (98; 102). La ConA indicele TBL a fost scăzut la jumătate din valorile nor-

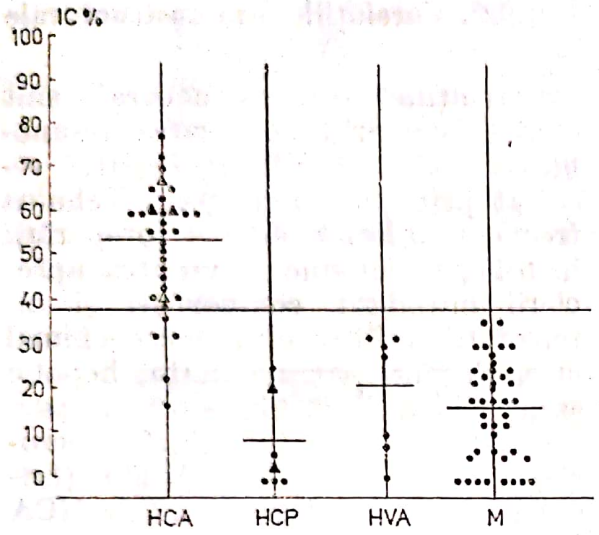


Fig. 18. — Valorile indicelui de citotoxicitate (IC) (față de hepatocitele izolate de iepure) al limfocitelor provenite de la bolnavi cu hepatite cronice active (HCA), hepatite cronice persistente (HCP), hepatite virale acute (HVA) și martori sănătoși (M) (după 30).

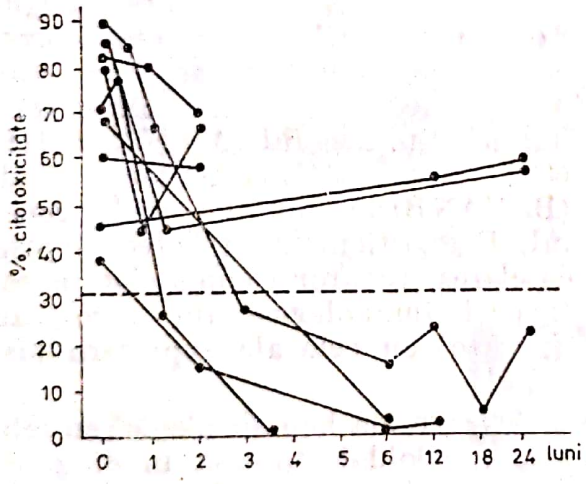


Fig. 19. — Indicele de citotoxicitate (față de hepatocite izolate de iepure) al limfocitelor prelevate de la bolnavii cu hepatită cronică activă, înainte și în cursul tratamentului imunodepresiv (după 22).

malului (102). Kakum (54) a estimat cu acest test la 2% numărul T_s circulante (față de normalul de 35%), observîndu-se o creștere la 7% în condițiile inactivării terapeutice (54). Atît Cochrane (22), cît și Fachini (30), apreciind citotoxicitatea (mediată de LSP) prin contactul limfocitelor circulante de la bolnavi cu HCA cu hepatocite prelevate de la iepure, au remarcat pe de o parte gravitatea evolutivă a cazurilor cu citotoxicitate ridicată (fig. 18), pe de alta revenirea la un indice normal la bolnavii ameliorați prin tratament prednisonic (fig. 19). Nu numai numărul LT circulante se modifică în remisia HCA, dar și cel al LB. (86).

8.5.3. Demodularea imunitară și cronicizarea

Ca bază a procesului de cronicizare a hepatitei și de autointreținere a sa demodularea imunitară se desfășoară permanent într-un sens sau altul. După cum am arătat mai sus, ca și în capitolele precedente (cap. 3 și 4), există o strînsă corelație între modificările răspunsului imun și alterările morfofuncționale hepatice. Valoarea raportului dintre subpopulațiile limfocitare, atît cele circulante cît și cele din infiltratul hepatic, și valoarea titrului imunoglobulinelor, a Ac-LSP în primul rînd, variază corelat în dinamică cu tendințe fie de accentuare a dereglării, fie de revenire spre echilibrare. Cuplul imunodeficiență-imunoagresiune capătă intensități variabile, cuprinzînd alterări sau remisiuni morfofuncționale hepatice. Cu cît demodularea imună este mai amplă, cu atît intensitatea procesului de cronicizare este mai mare, și invers (vezi 3.3.). Urmărirea dinamicii factorilor imunitari permite formulări diagnostice corecte, cu utilitate terapeutică.

Scanned with OKEN Scanner

8.6. Integrarea în diagnostic

Elaborarea diagnosticului de boală, formă și etapă nu se poate realiza corect fără a urmări tot timpul concomitent și repetat indicii imunitari și indicii funcționali integrați în tabloul morfologic și clinic. Integrarea în diagnostic a indicilor imunitari presupune stabilirea unor corelații imunofuncționale, imunostructurale și imunoclinice.

8.6.1. Corelațiile imunofuncționale

Corelațiile imunofuncționale facilitează interpretarea patogenică, cu răsunet terapeutic, a diagnosticului. Formula cea mai simplă, de aplicare facilă, este trepiedul gamaglobulinemie — transaminazemie — albuminemie. Ecuația :
$\gamma > 2N$, $TGP > 5N$, $A < 3/4N$ induce probabilitatea de HCA ; în zona intermediară coexistă și unele forme active și formele inactive de hepatopatii cronice. Creșterea probabilității se realizează prin adăugarea triadei :
IgG (IgA sau IgM) > 2N, IDR-PHA diminuată, BSP (retenție) $\geqslant 10$.
Rafinarea în continuare a elaborării diagnosticului HCA necesită introducerea (în condiții tehnice speciale) a ecuației :
TBL-PHA $\leqslant 1/3N$, TBL-ConA $\leqslant 1/2N$, $K(BSP) \leqslant 7$.
Se pot adăuga (în perspectivă) :
— titrul autoanticorpilor celulari (AcN, AcM, AcC) în ser ;
— titrul AcLSP din ser ;
— raportul acizi aminați ramificați/acizi aminați aromatici în ser ;
— concentrația serică a acizilor biliari.

Markerii factorilor etiologici, mărturii imunologice, intră de asemenea în planul explorărilor curente (AgHBs-AcHBs ; AgHBc-AcHBc ; AgHBe-AcHBe) sau excepționale (AgHC-AcHC ; AgHH—AcHH), folosind tehnici mai simple sau mai fine.

8.6.2. Corelațiile imunostructurale

Corelațiile imunostructurale sînt evidențiate prin explorarea imunohistologică a țesutului hepatic recoltat prin puncție-biopsie. Tehnica frecvent folosită este a preparării histologice comune în vederea aprecierii întinderii, compoziției și intensității infiltratului mezenchimal și a alterării parenchimului hepatic contingent. Tabloul necrozei parcelare progresive (piecemeal necrosis) și al leziunilor în punte (bridgeing) asigură diagnosticul de HCA (agresivă), evidențiind imunoagresiunea însăși. O corelație simplă poate fi realizată, prin metode histochimice, între existența AgHBs în citoplasmă și distrofia hepatocitară (conținutul în proteine, nucleoproteine, lipide, polizaharide ș. a.). Un grad de finețe în plus este asigurat de tehnicile de imunofluorescență ale țesutului hepatic, care pot evidenția prezența imunoglobulinelor în general (AcLSP, AcHH etc.) sau a markerilor virali (B, NANB) în special ș. a. În general, diagnosticul capătă precizie prin corelarea tuturor elementelor investigației imunologice (in vivo sau in vitro) cu cele ale explorării histologice.

Scintigrama hepatosplenică cu substanțe coloidale îmbină în diagnostic semnale ale modificărilor structurale macroscopice (formă, întindere) cu cele ale reactivității imunitare (captare splenică a coloidului), dar nu contribuie decît în mică măsură la rezolvarea ecuației activ-inactiv.

Scanned with OKEN Scanner

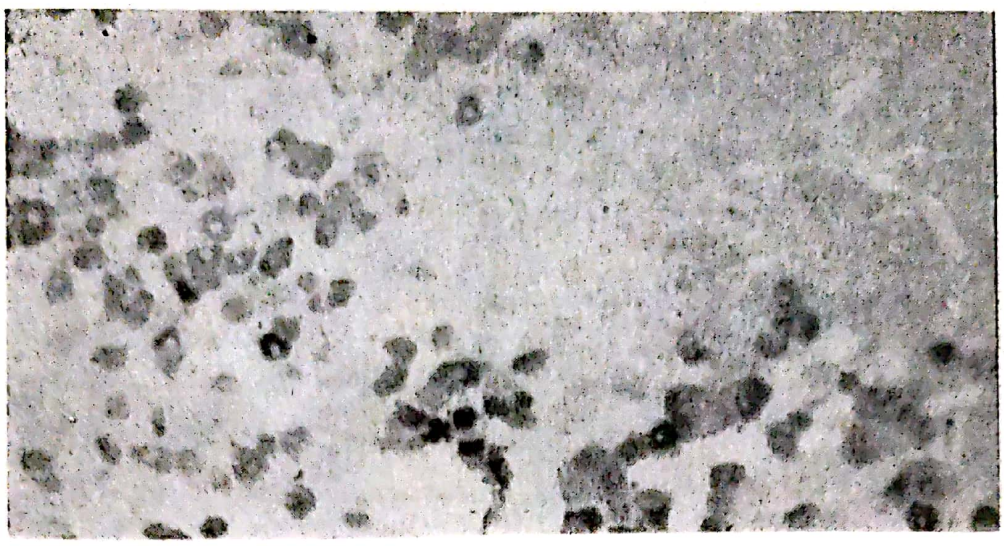


Fig. 12. — Secțiune de ficat extras prin punctie-biopsie de la un bolnav cu HCA și cu Ag HBs în sînge. Se observă hepatocite a căror citoplasmă, conținînd AgHBs, este orcein-pozitivă (orceină ×125 (după 9).

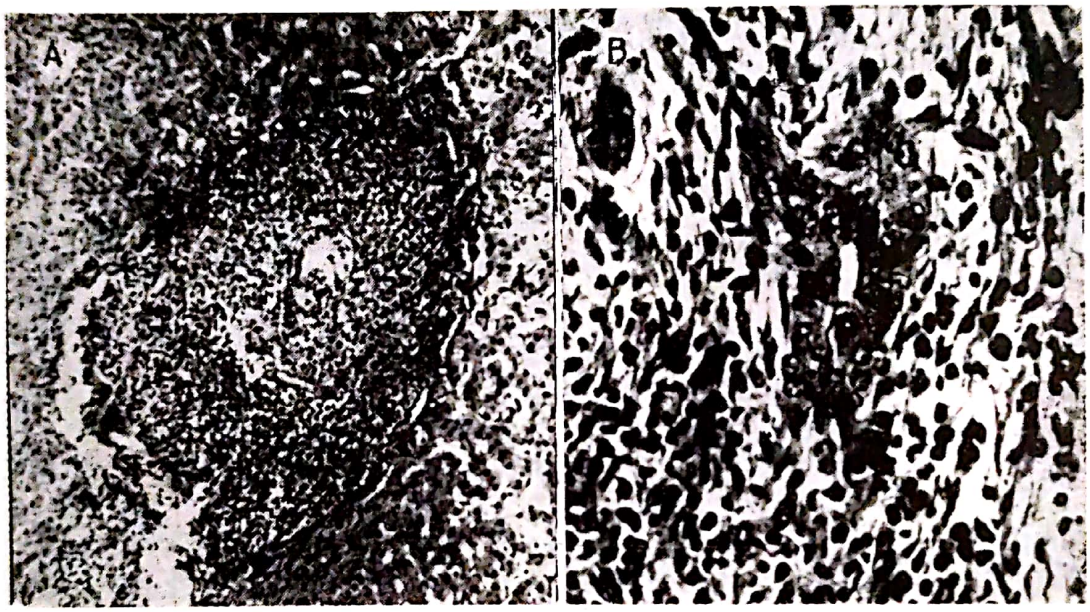


Fig. 13. *A*, Secțiune hepatică de la un bolnav cu ciroză biliară, arătînd leziunea de colangită destructivă nesupurativă cu numeroase celule mononucleare în jurul unui canal biliar principal (H—E ×35); *B*, canal biliar înconjurat de limfocite, macrofage și plasmocite (H—E ×250 (după 106)).

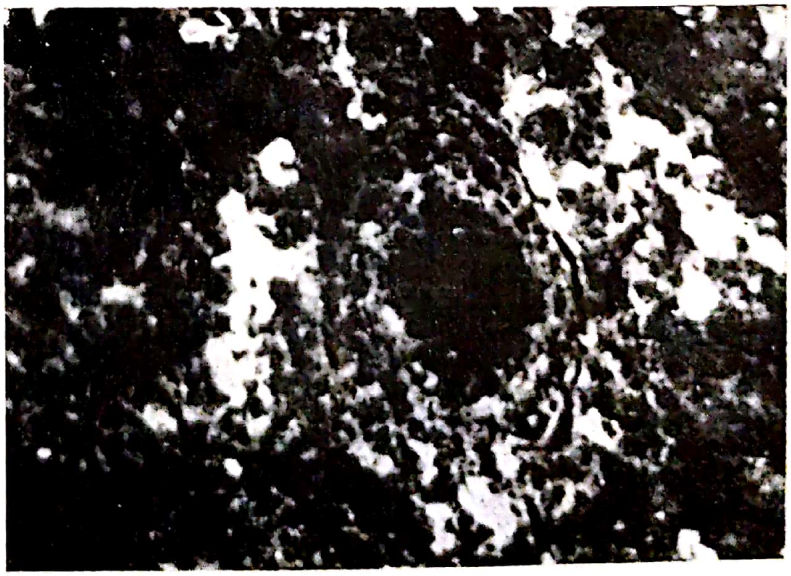


Fig. 14. — Secțiune la criostat dintr-un ficat cu ciroză biliară, arătînd un canal biliar înconjurat de celule conținînd IgM. Preparare cu ser anti-IgM umană fluoresceinat; ×250 (după 106).

Scanned with OKEN Scanner

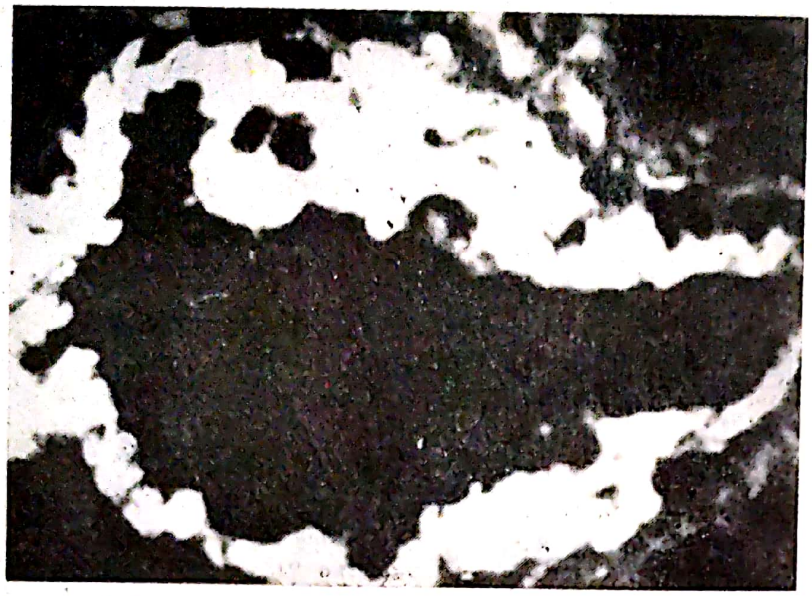


Fig. 15. — Secțiune printr-un canal biliar de la un bolnav cu ciroză biliară, conținînd complement. Preparare cu ser antiglobulină β-1C umană fluoresceinat ; ×250 (după 106).

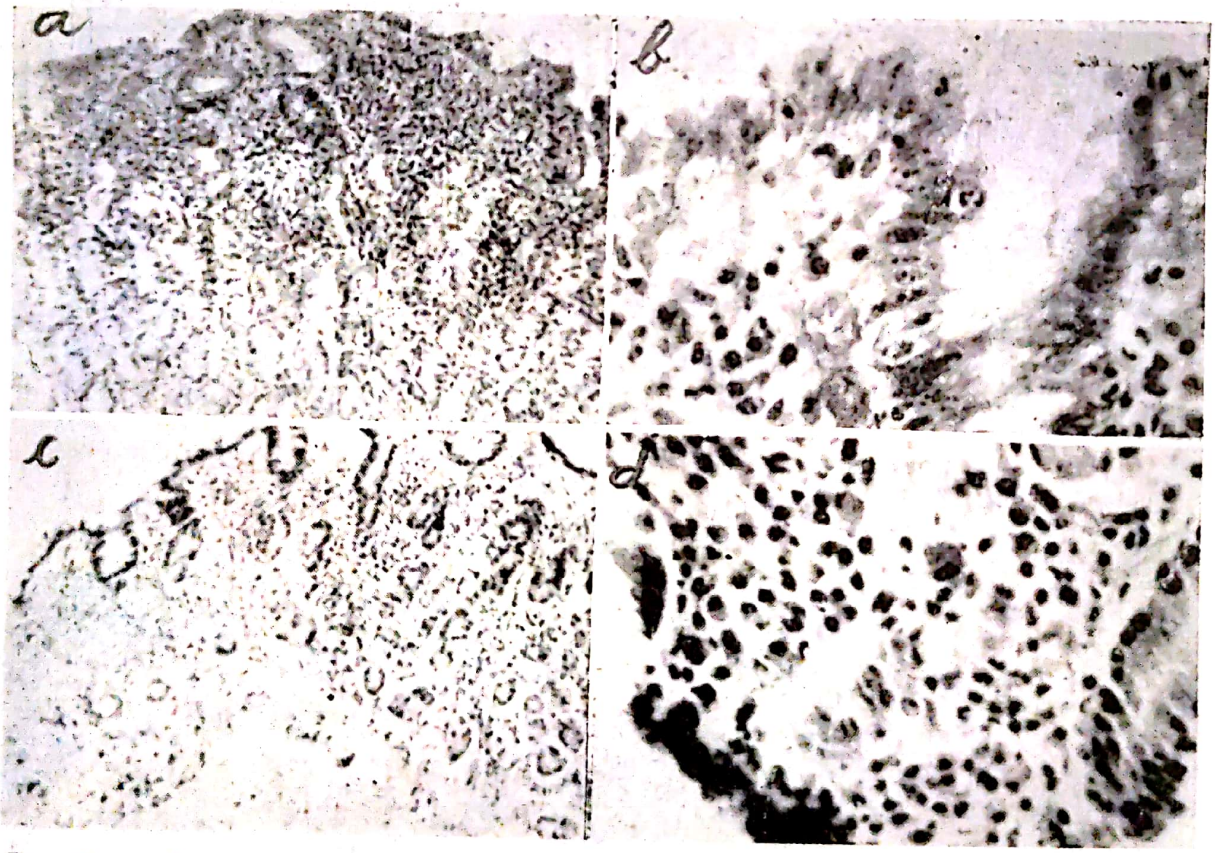


Fig. 16. — *a*, Gastrită cronică superficială : treimea superioară a mucoasei este intens infiltrată, unele foveole sînt distorsionate, glandele normale ; *b*, la o mărire mai mare : neregularități ale epiteliului de suprafață cu nuclei mari hipercromatici și cîteva leucocite neutrofile ; *c*, gastrită cronică atrofică ; infiltrație moderată a mucoasei și a muscularei sale, diminuarea numărului glandelor ; *d*, gastrită cronică atrofică cu multe plasmocite și corpi Russell. Recoltare prin biopsie cu succiune (după 10).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 17. — Anticorpi antifactor intrinsec marcați fixați pe membranele reticulului endoplasmic dintr-o celulă parietală de stomac uman (imunomicroscopie electronică) (după 69).

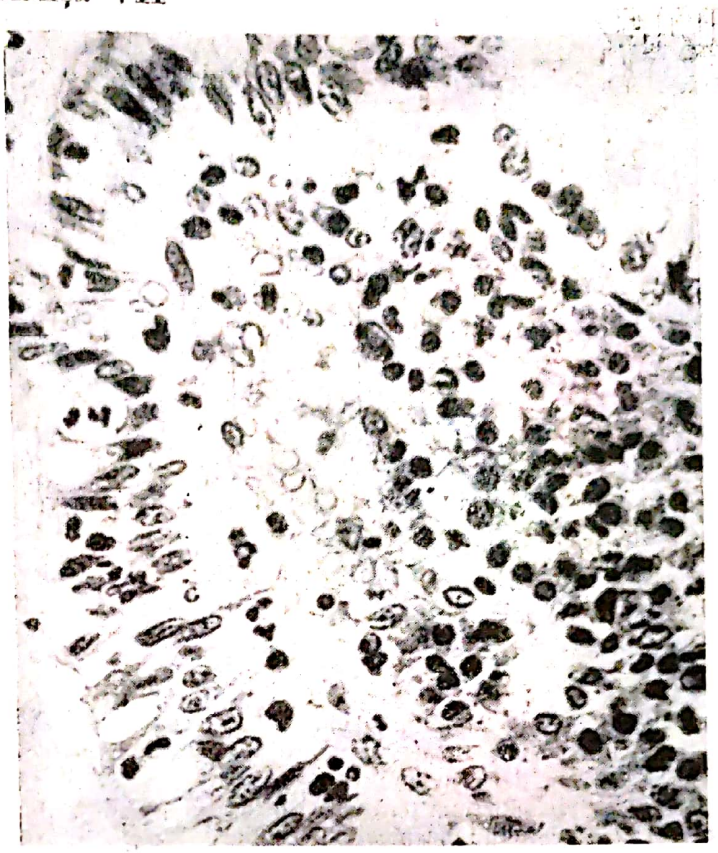


Fig. 19. — Mucoasă colonică dintr-o colită ulceroasă, cu un infiltrat limfoplasmocitar dens și invadarea suprafeței epiteliului de către granulocite (hematoxilină-eosină × 350) (după 33).

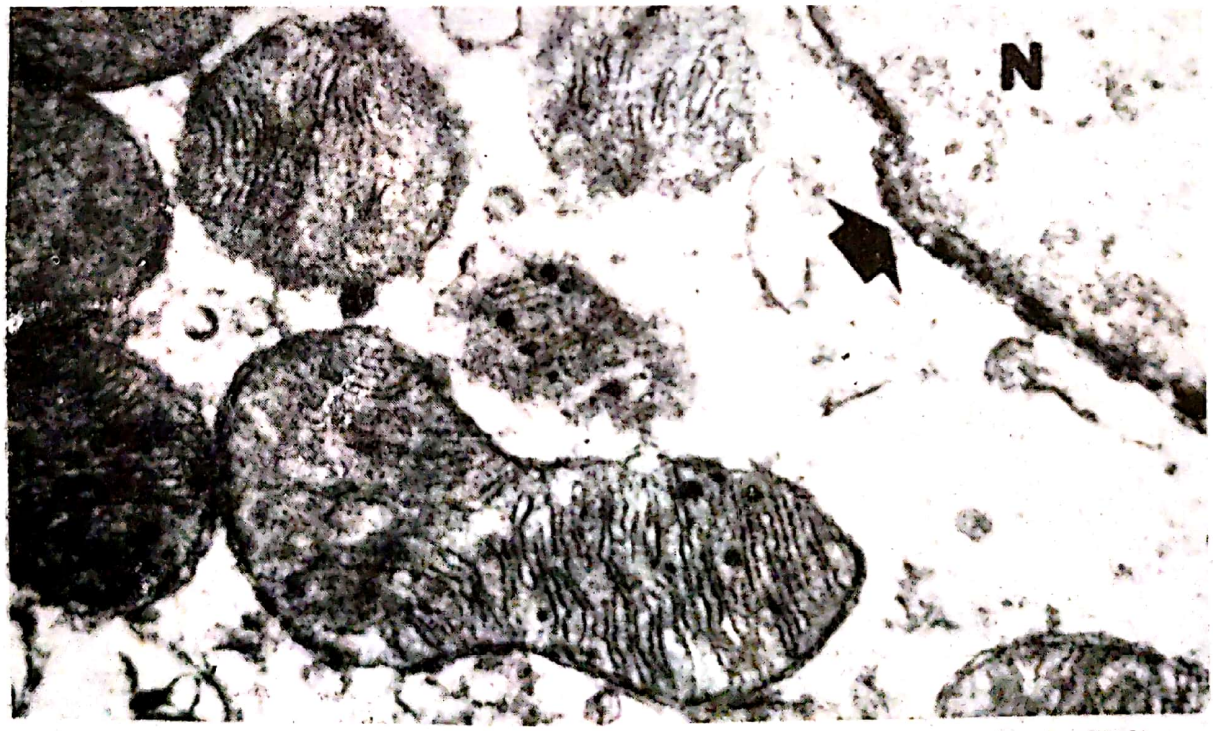


Fig. 18. — Anticorpi antifactor intrinsec marcați, fixați pe membrana perinucleară dintr-o celulă parietală de stomac uman; ×54 000 (după 69).

Planșa VIII

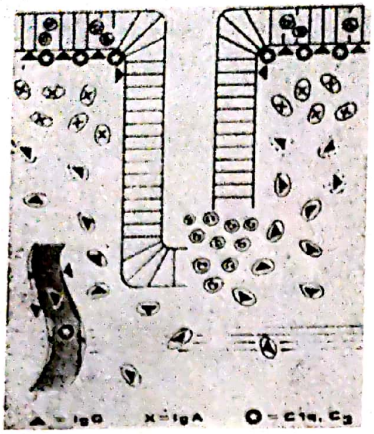


Fig. 20. — Distribuția locală a imunoglobulinelor (IgA, IgG) și a complementului (C1q, C3) în colita ulceroasă în puseu activ (după 33).

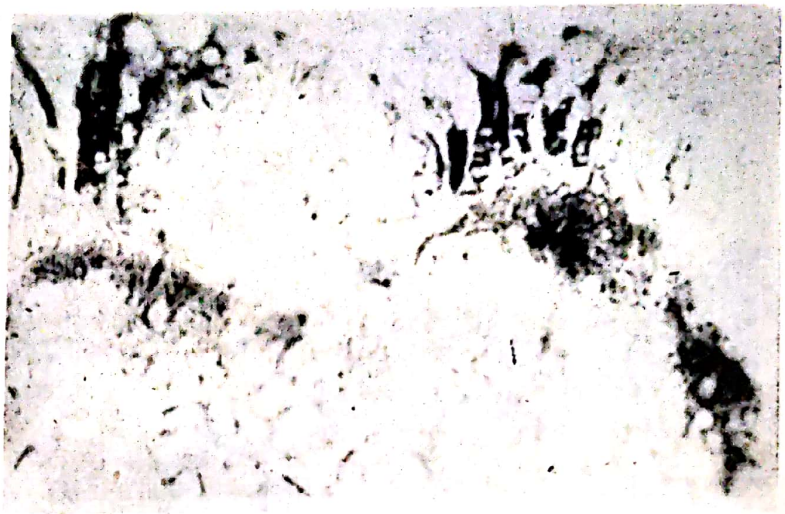


Fig. 21. — Epiteliul de suprafață într-un caz de colită ulceroasă (puseu activ) cu demonstrarea specifică (imunoperoxidază) a prezenței IgG pe membrana bazală și între celulele epiteliale (imunoperoxidază indirectă ×425) (după 33).

Fig. 23. — Mucoasă jejunală de la un caz de boală a lanțurilor α în stadiul inițial; infiltrat celular dens în lamina propria, atrofie vilozitară parțială și rărirea criptelor; ×150. În detaliu: plasmocite normale și pe alocuri distrofie (săgeata) (Giemsa × 1200) (după 110).

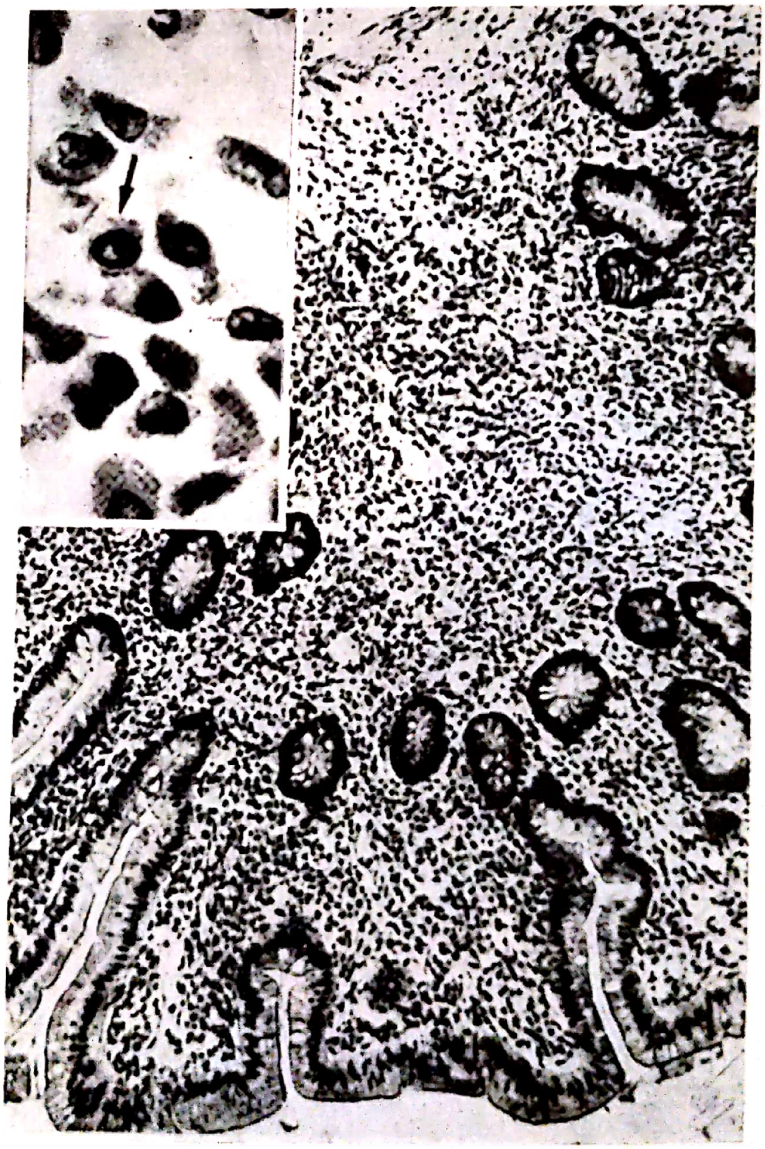
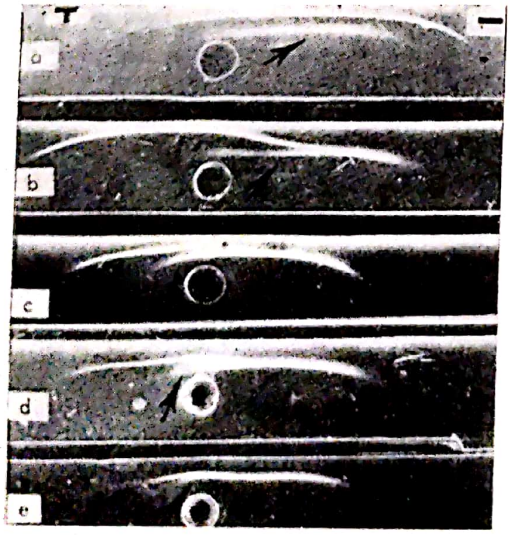


Fig. 22. — Imunoelectroforeza serică în 5 cazuri de boală a lanțurilor α, cu ajutorul unui ser cu conținut ridicat de anticorpi. Săgețile indică linia de precipitare dată de moleculele reziduale de IgA normală, situată înăuntrul liniei de precipitare dată de proteina cu lanțuri α (după 110).



8.6.3. Corelaţiile imunoclinice

Aceste corelaţii nu sînt pregnante şi au mai puţină valoare în diagnostic. Tabloul clinic în hepatopatiile cronice departajează cu dificultate formele active de cele inactive. El exprimă, pe de o parte, insuficienţa parenchimului hepatic „per se" şi, pe de alta, răsunetul extrahepatic, vascular în primul rînd, al restructurărilor de organ, în etapa critică a bolii cronice de ficat. Cel mult se poate afirma că amploarea şi intensitatea tulburărilor clinice ce ţin de lezarea parenchimului hepatic este direct proporţională cu gradul alterărilor imunitare. Stabilirea raportului este însă foarte dificilă, cu atît mai mult cu cît există şi HCA latente clinic, cel puţin pentru un timp. Este interesant de remarcat că demodularea răspunsului imun, generatoare a unui proces cronic grav la nivelul unui organ polivalent ca ficatul, cu rare excepţii, nu se exprimă clinic, funcţional sau organic şi în alte aparate ale organismului; este de subliniat că un proces de asemenea amploare şi durată nu dă tulburări clinice imunologice directe şi nici nu se întovărăşeşte mai frecvent cu alte boli imune. Nu este deci inexplicabil de ce investigaţia clinică nu pune la dispoziţie parametri manevrabili în recunoaşterea bazelor imunologice ale hepatopatiilor cronice.

Scanned with OKEN Scanner

9. Diagnosticul gastroenteropatiilor cronice imunitare

9.1. Gastrita cronică atrofică cu și fără anemie Biermer

Gastritele cronice constituie entităţi fiziopatologice și histologice cu pregnant caracter imunitar, dar cu trăsături clinice necaracteristice. Atrofia parţială a mucoasei gastrice, a celulelor parietale în principal, cu aclorhidrie consecutivă, element caracteristic gastritei cronice atrofice, se întîlnește la populaţia normală adultă de după 40 de ani în procente ce încep cu 40 și depășesc 80 în decada a șaptea (47). Este un fenomen de involuţie a tubului digestiv; dacă acesta este un proces morbid încă se discută. Cei mai mulţi subiecţi din această categorie nu au nici o suferinţă, dar urmărirea îndelungată a evoluţiei lor evidenţiază apariţia degenerării maligne, într-o proporţie mai ridicată decît a martorilor secretori de HCl. De asemenea, o parte — destul de redusă — din cei cu tabloul de gastrită atrofică cronică (îndeosebi cei ajunși în stadiul de atrofie gastrică). fac anemie Biermer. În raport cu stadiul evolutiv lezional al mucoasei, gastritele cronice se împart în: gastrite cronice superficiale, gastrite cronice atrofice și atrofie gastrică. Din punctul de vedere al momentului cuprinderii în procesul lezional, celulele parietale sînt primele afectate, urmează apoi celulele principale și mult mai tîrziu celulele secretorii de factor intrinsec.

Indiferent de felul cum ar fi considerată modificarea morfofuncţională a mucoasei gastrice, așa-zisa gastrită cronică atrofică este un proces de lungă durată, exprimat histologic și biochimic, care afectează o parte a populaţiei, înfierînd subiecţii respectivi cu un factor de risc semnificativ. Cercetările ultimelor două decenii au scos în evidenţă existenţa unor modificări imunitare cronice: anticorpi anticelulari specifici în ser și în secreţie și infiltrat limfoplasmocitar în mucoasă. Este amprenta imunitară a gastritei cronice: imunodeficienţa factorului represor de apărare a self-ului și imunoagresiunea consecutivă (vezi cap. 3 și 4).

9.1.1. Producerea, evidenţierea și intervenţia anticorpilor anticelulari

Toate acestea constituie mărturia patologiei imunitare a gastropatiei cronice. Anticorpii anticelulă parietală au fost evidenţiaţi în atrofia gastrică progresivă cu anemia Biermer, iniţial de către Irvine (folosind fixarea complementului) și Taylor (cu ajutorul imunofluorescenţei). Antigenele par să fie microvilii sistemului canalicular al celulelor parietale (47). Anticorpi există și în

Scanned with OKEN Scanner

gastritele cronice atrofice fără anemie megaloblastică și la rudele celor cu anemie Biermer și chiar la martori sănătoși, dar cu titrul și frecvența diferite. Astfel: martori 16%, gastrita cronică atrofică 20%, atrofia gastrică 50%, boala Biermer 84% (47). Anticorpii anticelulă parietală pot fi puși în evidență și în sucul gastric, cel mai adesea sub formă de IgM (în ser IgG). Legătura dintre prezența Ac anticelulă parietală și leziunile atrofice ale mucoasei gastrice a fost probată experimental. După injectarea repetată la șobolani a serului prelevat de la bolnavi cu atrofie gastrică, conținînd anticorpii respectivi (sub formă de IgG), s-au constatat, la sacrificarea lor, reducerea grosimii mucoasei gastrice, scăderea numărului de celule parietale și diminuarea secreției de HCl (Tanaka și Glass, cit. în 47). Este posibil ca acești anticorpi să medieze acțiunea citotoxică, care să determine pierderea celulelor parietale. De altfel, antigenul din mucoasa gastrică a crescut indicele TBL și a produs inhibiția migrării leucocitare la majoritatea gastritelor fundice și chiar la o parte din cele antrale (121).

La om în mucoasa gastrică atrofică, simultan cu atrofia severă glandulară, se constată un infiltrat bogat submucos, constituit din plasmocite cu corpi Russel (incluzii eozinofilice) și limfocite mici (uneori sub formă de foliculi (pl. VI (fig. 16) (10). Prelevatele endoscopice din diferite zone ale mucoasei gastrice evidențiază uniformitatea lezională în 75% din confruntări.

Anticorpii antifactor intrinsec au fost puși în evidență numai în gastritele cronice atrofice cu anemie Biermer și numai la 57% din aceste cazuri. S-a demonstrat că serul bolnavilor inhibă in vivo rezorbția vitaminei B_{12}. Anticorpul cel mai frecvent pus în evidență blochează legătura dintre vitamină și factorul intrinsec, iar un altul reacționează cu complexul ciancobalamină-factor intrinsec. În timp ce administrarea i. v. este inofensivă, introducerea perorală a Ac antrenează un blocaj complet al legăturii vitamină B_{12} — factor intrinsec. La om, Ac antifactor intrinsec se găsesc în sucul gastric sub formă de IgA liberă sau legată de factorul intrinsec (47). Nu s-a putut stabili o corelație între prezența în ser și în secreția gastrică a Ac respectivi, dar împreună caracterizează 70% din bolnavii cu gastrită cronică și anemie Biermer. Factorul intrinsec imunoreactiv a fost localizat în reticulul endoplasmatic și în membrana perinucleară din celule parietale (pl. VII fig. 17 și 18) (69) situate mai adînc în regiunea colului glandelor din zona fundică. Asupra acestora se exercită acțiunea citotoxică mediată de Ac antifactor intrinsec; răspunsul imun celular a fost modificat la 80% din bolnavi (47).

S-au pus în evidență și Ac anticelule G; prezența acestora la 10 din 60 de gastrite cronice antrale (142) arată că unele dintre aceste afecțiuni pot avea patogenie imunitară.

9.1.2. Alterarea structurilor și funcționalității secretorii gastrice

Consecință a imunoagresiunilor autoîntreținute în urma și concomitent cu acțiunea unor factori extrinseci traumatizanți ai mucoasei gastrice—alimentari, toxici, infecțioși — alterarea se exprimă în timp fără a se exterioriza întotdeauna clinic. Cele mai sensibile sînt celulele parietale, astfel că secreția acidă scade

Scanned with OKEN Scanner

pînă la dispariţie; este de remarcat însă că numai la 2/3 din bolnavi anaclorhidria se întovărăşeşte de leziuni evidenţiabile microscopic ale mucoasei gastrice. Estimarea secreţiei acide se realizează prin testul maximal histaminic; numai lipsa de secreţie la acest test excitant poate fi considerată anaclorhidrie. Urmează apoi lezarea celulelor principale, dar secreţia de pepsină persistă, mai redusă, chiar în stadiile avansate ale gastritei cronice atrofice. Ultima afectată este secreţia factorului intrinsec, reducerea celulelor secretante — cele mai rezistente dintre celulele glandulare gastrice — făcîndu-se treptat, într-o lungă evoluţie, şi numai la o mică parte din gastritele cronice atrofice (atrofia gastrică). Testul Schilling, cu cobalamină marcată (Co^{56}), arată indirect o reducere a factorului intrinsec, dar numai în puţine cazuri ajunge la distrugerea completă a celulelor secretante şi la apariţia anemiei Biermer.

Modificările morfologice apar clar la examenul endoscopic al stomacului şi mai ales la investigaţia endobiopsică. Mucoasa apare decolorată, palidă, cu suprafaţa lucioasă, lăsînd să se vadă desenul vaselor din submucoasă, ca şi ştergerea pliurilor. Endobiopsia evidenţiază, în afara infiltratului menţionat mai sus (9.1.1.), proliferarea celulelor mucipare şi metaplazia intestinală a mucoasei gastrice. Examenul radiologic este puţin evocator, fiind grevat de numeroasele rezultate fals pozitive şi fals negative la confruntarea cu endoscopia şi endobiopsia.

9.2. Enteropatia glutenică

Progresele efectuate în ultimii ani în imunologie şi enterologie, atît în domeniul investigaţiei, cît şi în cel al interpretării proceselor morbide, îngăduie formularea unei taxonomii a imunopatiilor enterale. La ultimul Congres naţional de gastroenterologie (Bucureşti, 1981) a fost prezentată următoarea clasificare(29):

A) Enteropatii prin agresiuni imune induse de Ag alimentari:
a) cu exces de IgG/IgM — enteropatia glutenică
b) cu exces de IgE — enteropatia alergică

B) Enteropatii autoimune (prin agresiuni imune induse de virusuri?):
a) cu proliferare imunocelulară enterală — boala Crohn
b) determinări enterale în cadrul unor boli sistemice — colagenoze

C) Entropatii prin deficit imun:
a) hipogamaglobulinemie
b) deficit selectiv de IgA
c) deficit selectiv de IgA secretor

D) Limfoame cu:
a) sindroame de deficit imun sistemic
b) boala lanţurilor grele α
c) macroglobulinemie (gamapatie monoclonală IgM)
d) gamapatie monoclonală IgA.

Vom descrie în acest capitol numai enteropatia glutenică; alte imunopatii enterale vor fi prezentate în capitolul 10 (boala Crohn) şi 11 (enteropatii imunitare sistemice).

Boală cronică provocată de un agent alimentar, glutenul, pe un fond predispus genetic, enteropatia glutenică are în patogenia sa un mecanism imunitar de întreţinere, ce determină atrofia mucoasei jejunale cu malabsorbţie consecutivă. Enteropatia glutenică cu numeroase sinonime — boala celiacă, sprue netropical, steatoree idiopatică — are trăsături imunitare şi determinări histologice şi funcţionale similare cu hepatita cronică alcoolică şi gastrita cronică atrofică. Este de altfel o enteropatie cronică atrofică,

Scanned with OKEN Scanner

la al cărui mecanism patogenic concură un factor toxic extern şi o reactivitate specială intrinsecă determinată genetic. Există în această afecţiune modificări locale şi generale ce exprimă reacţii imunitare intestinale şi sistemice, specifice şi nespecifice provocate de ingestia glutenului.

9.2.1. Glutenul, factor provocator al reacţiei imunitare

9.2.1.1. Antigenitatea glutenului

Componentă proteinică a numeroase cereale alimentare (grîu, secară, orz), glutenul conţine o fracţiune toxică — α-gliadina sau fracţiunea III — peptid ce apare în cursul digestiei enzimatice şi care în mod normal se degradează în continuare prin intervenţia unor proteaze specifice. La unii subiecţi, predispuşi genetic (80% din bolnavi aparţin grupei HLA-B8), această protează ar lipsi şi α-gliadina acumulîndu-se acţionează asupra epiteliului intestinal. Conform ipotezei imaginate de Falchuk (fig. 20) (138), glutenul blochează receptorii enterocitului şi provoacă producerea şi eliberarea de Ac anti-α-gliadină + membrană enterocitară, cu acţiune mediatoare a citotoxicităţii; celula epiteliului intestinal devine astfel ţintă faţă de limfocitul K (51; 138). Citoliza intensifică procesul care devine autoîntreţinut în urma avalanşei de autoanticorpi de tip IgA şi IgM produşi de plasmocitele în continuă acumulare şi de acţiunea limfocitelor citotoxice.

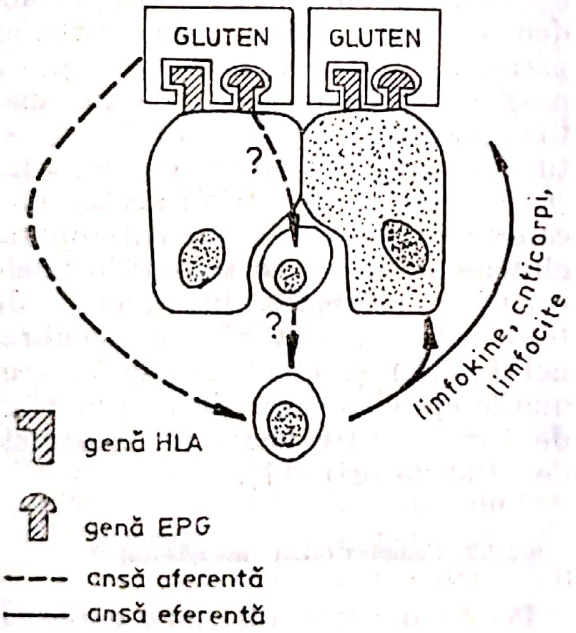


Fig. 20. — Mecanismul patogenetic al imunoagresiunii enterocitare din enteropatia glutenică (EPG). Ca rezultat a doi precursori genetici (HLA şi EPG) se formează un receptor enterocitar; glutenul se leagă de acesta şi complexul acţionează asupra limfocitelor din lamina propria (ansa aferentă). Iau naştere produşi imunitari (limfocite activate, limfokine, anticorpi) care lezează enterocitul (ansa eferentă) în prealabil marcat de gluten (după 138).

9.2.1.2. Imunoglobulinele serice şi intestinale

Modificările lor sînt caracterizate în primul rînd de creşterea concentraţiei IgA în ser în perioada activă a bolii, scăzînd apoi în remisiune (după scoaterea glutenului din alimentaţie); creşte atît IgA dimer, cît şi cea monomer. La adult se observă o deviere inversă a IgM. În submucoasa intestinală se remarcă acumularea plasmocitelor cu IgM în special şi mai puţin acelea cu IgA şi IgG. În acelaşi timp, în secreţia intestinală creşte cantitatea de IgM şi IgA şi se intensifică depozitarea de IgA pe membrana bazală a epiteliului intestinal; există o amplificare a sintezei locale de IgM şi IgA.

9.2.1.3. Anticorpii antigluten

Existenţa lor a fost evidenţiată atît în ser, cît şi în mucoasa duodenojejunală şi în secreţiile intestinale, ceea ce constituie un argument în favoarea implicării imuni-

Scanned with OKEN Scanner

tăţii umorale în producerea şi întreţinerea enteropatiilor glutenice. Titrul seric al anticorpului antigluten, apreciat prin metoda ELISA, este semnificativ crescut la bolnavi şi scade după aplicarea regimului alimentar fără gluten (123). Constatarea acestor modificări şi în alte enteropatii pune problema dacă prezenţa acestor anticorpi nu este expresia unui epifenomen (51). Apariţia în acelaşi timp şi a altor anticorpi — antinucleari, antimuşchi neted, antireticulină — complică şi mai mult interpretarea, dar în acelaşi timp argumentează similitudinea patogenică cu alte afecţiuni imunitare digestive şi extradigestive.

9.2.1.4. Complexele imune

Formarea lor se înscrie pe aceeaşi linie patogenică imunitară şi în enteropatia glutenică. Complexele imune serice au fost detectate prin precipitare astfel: 5% la martori, 17% la bolnavi şi 13% la părinţii şi fraţii acestora (37). Depunerea complexelor imune pe membranele bazale şi în lamina propria constituie unul din mecanismele patogenice ale leziunilor mucoasei intestinale. S-a constatat în acelaşi timp o scădere importantă a concentraţiei serice a complementului (C_3 şi C_4) în perioadele active ale bolii. Interpretarea rămîne însă delicată.

9.2.1.5. Răspunsul imun celular

Anomaliile sînt prezente în enteropatia glutenică similar cu cele din hepatopatii şi colopatii imunitare. Testele de transformare blastică a limfocitelor la mitogeni nespecifici demonstrează imunodeficienţa celulară T, a liniei T_s în special (51; 121). Reducerea capacităţii de imunoreglare explică şi creşterea semnificativă a frecvenţei limfoamelor maligne în enteropatia glutenică a adultului, după 10—20 de ani de evoluţie (16). S-a demonstrat că α-gliadina poate activa in vitro limfocitele periferice ale bolnavilor; acestea secretă un factor de inhibiţie a migrării leucocitelor. S-a pus în evidenţă în serul celor afectaţi de enteropatia glutenică a anticorpilor capabili să medieze citotoxicitatea celulelor K faţă de cele marcate cu α-gliadină (51).

9.2.2. Malabsorbţia secundară

9.2.2.1. Substratul structural

Caracterizarea microscopică a acţiunii citolitice exercitate asupra enterocitului este similară cu cea descrisă în hepatopatiile cronice active, de la distrofie vacuolară pînă la necroză cu regenerări reactive rapide; reducerea pînă la atrofie a vilozităţilor determină reducerea suprafeţei epiteliului enteral. Leziunile se situează în duoden şi jejun, iniţial cu caracter parcelar, ulterior extensiv şi cu progresiune în aval. Caracterul anatomopatologic este de atrofie intestinală, caracter comun cu hepatita şi gastrita. Demonstrînd acelaşi mecanism patogenic imun, enteropatia glutenică devine cu timpul în unele cazuri colagenică (depuneri de fibre colagenice la nivelul membranei bazale) şi chiar malignă (tumorile epiteliale sînt faţă de martori de 4 ori mai frecvente şi limfoamele de 100 de ori) (17).

9.2.2.2. Complexitatea malabsorbţiei

Pe de o parte distrofia enterocitară, pe de alta reducerea suprafeţei epiteliului digestiv determină apariţia sindromului de malabsorbţie, cu expresia lui clinică dominată de steatoree cu denutriţie (126). Malabsorbţia este globală, dar interesea-

Scanned with OKEN Scanner

ză în special lipidele și proteinele. Prin degradare în cursul digestiei apar acizi grași și acizi biliari hidroxilați, substanțe iritante și generatoare de diaree. Reducerea variatelor activități enzimatice enterocitare — lipaze, peptidaze, dizaharidaze, dehidrogenaze etc. — ca și a produselor hormonale excitosecretorii (secretina, colecistochinina, enterochinaza), cu răsunet asupra activității biliopancreatice, complică și amplifică malabsorbția. Din punct de vedere funcțional rezultă o reducere a absorbției lipidelor vitaminelor liposolubile și a calciului, o deperdiție importantă de proteine, o malasimilație a apei, electroliților și a vitaminelor hidrosolubile. În decursul evoluției, procesele morfofuncționale sînt inițial inegale și reversibile, ulterior ample, generale și greu convertibile, iar după ani de zile de agresiune, ireversibile. Remisiunile apar numai după suprimarea glutenului din alimentație, dar există o discrepanță în timp între ameliorările funcționale și regenerarea epiteliului digestiv, cu recăpătarea aspectului normal.

9.2.2.3. Investigațiile pentru diagnosticul enteropatiei glutenice și al complicațiilor sale

Investigațiile cuprind :

— explorări ale proceselor de digestie și absorbție intestinală : aprecierea chimică sau cu radiotrasori a steatoreei și a deperdiției de proteine, determinarea capacității de absorbție a D-xilozei și a vitaminei A, aprecierea radiologică a tranzitului și aspectului intestinal ;

— investigarea status-ului nutrițional : proteinemia, carotenemia, calcemia, sideremia, electrolitemia, hemograma, radiografii osoase ;

— explorarea imunologică ; determinarea IgA serice, a Ac antigluten, antireticulină etc., ca și aprecierea componenței infiltratului limfoplasmocitar al mucoasei jejunale (endobiopsie).

Examenul histologic al mucoasei prelevate prin endobiopsie oferă elementele esențiale de diagnostic : distrofie, necroză și dispariția epiteliului digestiv împreună cu infiltrarea bogată limfoplasmocitară a mucoasei.

Tabloul clinic este variabil, de la necaracteristic pînă la complex și dramatic (126). Uneori este multă vreme oligosimptomatic : anemie nejustificată, intoleranță alimentară, fracturi spontane. În majoritatea cazurilor, diareea prelungită și scăderea ponderală progresivă domină simptomatologia și constituie parametrii cu care se apreciază clinic gravitatea recidivelor și apariția remisiunilor. Diareea este grăsoasă, volumul fecalelor crescut și abdomenul balonat ; masele musculare diminuate, apar edeme și epanșamente lichidiene ; se remarcă coexistența sindromului hemoragic și a semnelor carențelor vitaminice. Exacerbarea tulburărilor la lapte, dulciuri este dominată de intoleranța la făinoase de grîu, secară, orz, cereale care conțin gluten.

Importantă pentru diagnosticul imunologic, funcțional digestiv și histologic este repetarea investigațiilor în perioada de remisiune (după excluderea glutenului din alimentație) ; variațiile datelor obținute și corelațiile lor servesc la diagnosticul pozitiv și diferențial. Înmănunchierea parametrilor imunologici (umorali și tisulari) cu cei digestivi (structurali și funcționali) scoate în evidență caracterul imunopatologic al mucoasei intestinale și rezolvă diagnosticul enteropatiei glutenice.

Scanned with OKEN Scanner

10. Diagnosticul colitelor cronice nespecifice

Sub denumirea de colite cronice nespecifice sînt grupate rectocolita ulceroasă și enterocolita granulomatoasă sau boala Crohn. Punerea celor două împreună semnifică trăsături comune clinice (evoluție cronică cu remisiuni și recidive), morfologice (leziuni multiple inflamatorii și distrofice, limitate ca întindere, ale mucoasei), patogenice (modificarea reacției imune), etiologice (ignorarea factorilor cauzali) și terapeutice (eficiența relativă a medicamentelor imunodepresoare și antiinfecțioase).

10.1. Modificările reacției imune

După decenii de considerări variate, ultimii ani înregistrează ponderea deosebită a patogeniei imunitare a colitelor cronice nespecifice. Este remarcabil faptul că încă în urmă cu 30 de ani, în plină „perioadă infecțioasă", Kirsner și Palmer afirmau : „poate că bacteriile participă inițial în patogenia bolii crescînd susceptibilitatea la infecții viitoare și în consecință la sensibilizarea intestinului, ca într-o reacție Ag—Ac survenind la persoane hiperreactive... Poate că studiile viitoare ar fi bine să includă de asemenea conceptul vulnerabilității gazdei (o persoană mai susceptibilă la colita ulceroasă din cauza hiperreactivității tisulare) atît de origine biologică cît și psihogenică" (62). În această perioadă au fost încercate numeroase modele experimentale cu caracter imunologic, pentru a reproduce fie colita ulceroasă, fie boala Crohn, dar rezultatul lor a fost negativ. Insistențe deosebite au fost depuse pentru demonstrarea existenței unor autoanticorpi citotoxici pentru epiteliul intestinal și a unor „reactanți" patogeni (α-2-macroglobulina, transferina, albumina bovină, factori antinucleari, celule mucoase gastrice și intestinale, celule parietale, bacterii, virusuri etc.); anticorpii găsiți au fost însă de cele mai multe ori comuni bolnavilor și martorilor sănătoși.

10.1.1. Antigene, anticorpi și complexe imune

S-a obținut din colonul șobolanilor „germ free" un antigen imunologic activ față de colonul uman. Antigenul respectiv a fost specific gastrointestinal, dar nu exclusiv colonic. Cu ajutorul acestui Ag a fost evidențiată prezența Ac anticolon în serul bolnavilor cu colită ulceroasă sau boală Crohn ; nu s-a putut stabili o corelare a acestora nici cu sexul și vîrsta bolnavilor, nici cu durata și gravitatea bolii sau cu răspunsul la terapia imunodepresoare. Anticorpii sînt din clasele IgG și IgM și își

au originea mai ales în plasmocitele din mucoasa colonică.

Frecventa asociere a colitei ulceroase cu manifestări extracolonice — artrită, eritem nodos, hepatită — a ridicat problema complexelor imune. Într-adevăr, folosind tehnici variate s-a evidenţiat o frecvenţă ridicată a prezentei complexelor imune circulante la aceşti bolnavi (62 ; 65). Rezultatele pozitive s-au corelat cu durata bolii, gradul ei de activitate şi existenţa manifestărilor extraintestinale ; prezenţa lor scade la bolnavii trataţi cu corticoizi (65). Natura antigenului din complexe nu este precizată, pare a fi eterogenă (Ag — colonice, bacteriene, alimentare etc). Prezenţa complexelor imune în mucoasa colonică semnifică rolul patogenic al acestora, fie să sînt formate în mucoasă, fie în lumen şi apoi sechestrate. Cu ajutorul unor tehnici imunohistochimice s-a demonstrat fixarea acestora pe membrana bazală a epiteliului de suprafaţă al bolnavilor cu colită ulceroasă. Se poate presupune că fixarea Ac circulanţi pe membrana bazală indică un apel antigenic. Complexele imune pot media imunoagresiunea prin activarea complementului. Observaţia potrivit căreia limfocitele normale, preincubate cu ser provenit de la bolnavi de colită ulceroasă, îşi măresc acţiunea citolitică împotriva celulelor colonice marcate sugerează că agresiunea poate fi mediată de complexe imune.

În boala Crohn au fost de asemenea găsite frecvent complexe imune circulante, indiferent de tehnicile folosite (65). Rezultatele pozitive se corelează şi în această afecţiune cu gradul de activitate a bolii şi existenţa manifestărilor extradigestive. După rezecţia colonului afectat, complexele imune devin indetectabile. (65). Anticorpii complexelor imune din boala Crohn aparţin mai ales clasei IgG ; natura Ag nu este cunoscută. Sistemul complementului este activat de aceste complexe imune, îndeosebi cînd localizarea intestinală a bolii este întovărăşită de manifestări extradigestive. Creşterea nivelului complexelor imune se datorează fie amplificării producerii lor, fie încetinirii catabolismului. Patogenitatea acestora este determinată de mărimea lor, de integritatea sistemului reticuloendotelial, de rata eliminării complexelor din organism şi de diverşi alţi factori ce ţin de organismul gazdă. Sînt încă necesare cercetări privind atît factorii care duc la formarea complexelor şi a depunerii lor în ţesuturi, cît şi mecanismele nespecifice şi specifice ale epurării lor de către sistemul reticuloendotelial, înainte de a le aprecia rolul în patogenia colitelor cronice nespecifice. Este posibil ca aceste complexe imune să contribuie la imunoagresiunea tisulară ca o consecinţă a intervenţiei lor în modularea răspunsului imun, în activarea sistemului complementului sau în eliberarea enzimelor lizozomale din granulocite.

10.1.2. Subpopulaţiile limfocitare

Aceste subpopulaţii au un spectru asemănător celorlalte afecţiuni imunitare ale tubului digestiv. În linii mari, bolnavii cu colite cronice nespecifice au un număr mai redus de LT în circulaţie şi o aglomerare mai mare de limfocite în mucoasa colonică. Limfocitele T circulante prezintă o scădere absolută în colita ulceroasă şi o reducere atît relativă, cît şi absolută în boala Crohn (62 ; 67). În acelaşi timp, numărul lor este crescut în mucoasa lezată, atît în colita ulceroasă, cît mai ales în boala Crohn, reflectînd intensitatea

Scanned with OKEN Scanner

reacţiilor imune tisulare la Ag (62). Aceste devieri revin la normal în timpul remisiunilor. În vitro, LT stimulate pentru TBL cu PHA sau ConA au deseori un răspuns redus în colita ulceroasă şi de regulă scăzut în boala Crohn. În colita ulceroasă, de exemplu, indicele TBL la PHA scade de peste 10 ori (131), iar în boala Crohn se reduce la 2/3 din valoarea normalului (66 ; 131). Utilizîndu-se investigaţia indirectă (dozarea Ig în culturi de limfocite stimulate cu PWM), s-a constatat o activitate supresoare (T_s) scăzută (43).

Răspunsul nu se normalizează odată cu intrarea în remisiune, demonstrînd o stare de imunodeficienţă în colitele cronice nespecifice. În acelaşi timp însă se remarcă, tot in vitro, efectul citolitic al limfocitelor circulante, recoltate de la bolnavi cu colită ulceroasă sau boala Crohn, asupra celulelor epiteliale. Chiar limfocitele provenite de la normali dacă sînt în prealabil incubate cu ser de bolnav capătă capacitatea citolitică. Dacă însă limfocitele citolitice recoltate de la bolnavi sînt incubate mai întîi cu ser heterolog de colită ulceroasă ele îşi pierd citotoxicitatea, receptorii lor fiind blocaţi (33). Efectul citotoxic este rapid specific tisular şi dispare la 10 zile după rezecţia colonului afectat, reapărînd cu ocazia eventualelor recidive (11). Citoliza mediată celular pare intermediată de Ac de diferite naturi. Aceştia marcînd celulele induc citoliza prin interacţiunea cu receptorii Fc de pe celula ucigaşă (33). Responsabilitatea Ac anticolon este probată de inhibarea de către Ag colonic a migrării limfocitului.

Investigaţia histopatologică evidenţiază, în cadrul tabloului leziional caracteristic, modificările intervenite în subpopulaţiile limfocitare. Aspectul clasic este dominat de infiltratul inflamator al mucoasei, constînd în principal din limfocite, plasmocite şi macrofage, deseori şi eosinofile. Investigaţia specială a celularităţii infiltratului — utilizînd tehnici enzimatice de extragere, izolare, păstrare şi studiere a mononuclearelor (11) — a scos în evidenţă particularităţile subpopupaţiilor limfocitare în colitele cronice nespecifice, arătînd clar că alterarea acestora se află pe primul plan în patogenie, perpetuare şi reacţii secundare. Numărul de limfocite este crescut pe unitatea de suprafaţă; la fel numărul macrofagelor. Proporţia de limfocite producătoare de IgG şi cantitatea de IgG secretată sînt semnificativ crescute atît prin număr, cît şi prin activitate celulară, producţia depăşind de 25 de ori normalul în segmentele lezate. De asemenea, în colita ulceroasă, dar nu în boala Crohn, sinteza de IgA este multiplicată cu 10 prin numărul ridicat de limfocite IgA (+) (11). De altfel, tehnica imunofluorescenţei demonstrează mărirea numărului de limfocite IgG(+) şi IgA (+), fapt observat îndeosebi în colita ulceroasă (în culturile de mucoasă lezată recoltate prin biopsie) (11). IgA secretor este redus în mucoasa afectată din colita ulceroasă (26); cu cît leziunile sînt mai accentuate cu atît deficitul în componenţa secretorie este mai accentuat. Ca o consecinţă, virusurile sînt mai slab neutralizate şi aderenţa bacteriilor la suprafaţa epiteliului este inhibată.

Studiile făcute pentru a identifica antigenul (ele) sugerează că producţia crescută de IgG, de exemplu, nu este legtă numai de spectrul bacterian modificat, ci şi de Ag provenite din alterarea epiteliului. Sînt evocatoare cercetările care au dus la extragerea din mucoasa lezată din colita ulceroasă a unui Ac spe-

Scanned with OKEN Scanner

cific bolii; imunofluorescența indirectă a arătat fixarea lui pe mucoasă de-a lungul membranei bazale (8). El formează complexe imune cu extracte de mucoasă colică, sugerînd existența unor proteine celulare specifice bolii; acestea ar deveni antigenice după o primă injurie adusă epiteliului sau după incorporarea de către acestea a unei proteine bacteriene (87).

Cît privește celulele citolitice, acționînd prin intermediul Ac, presupuse a fi responsabile principale ale imunoagresiunii, ele nu au putut fi evidențiate nici în prelevate, nici în culturi (11). Au fost însă izolate celule K din ganglionii limfatici mezenterici ai bolnavilor cu boala Crohn. Prezența lor în ganglioni și absența lor din mucoasă sînt explicate de conceptele actuale ale maturării și circulației limfocitelor; plecate din măduvă, limfocitele respective circulă spre plăcile Payer apoi cu limfa în ganglionii mezenterici și, via canal toracic-circulația sanguină, ajung din nou la intestin cu o localizare relativ stabilă în lamina propria. Recent se sugerează că limfocitele ,,intraepiteliale'' posedă activitate citolitică mediată de Ac (33). Teoretic, cînd limfocitele acționează în special asupra Ag de membrană celulară epitelială predomină leziunile de tip colită ulceroasă, iar atunci cînd intervin în submucoasă se produc cu precumpănire modificări de tip granulomatos, caracteristice maladiei Crohn (62).

Investigarea modificărilor reacției imunitare din colitele cronice nespecifice nu este de natură numai să demonstreze patogenia imunitară a acestora, ci să și contribuie la elaborarea diagnosticului de boală, formă și moment evolutiv. Din multitudinea de explorări imunologice menționate mai sus o parte au intrat sau sînt pe cale să pătrundă în practica medicală de specialitate: gamaglobulinemia, imunoglobulinele serice, IDR și/sau TBL la PHA, imunograma tisulară (endobiopsia mucoasei colonice).

10.2. Caracterele colitei ulceroase

Din complexa semiologie a bolii insistăm asupra investigațiilor care evidențiază componenta imună a procesului lezional și răsunetul morfofuncțional al acestuia, și anume: modificările histologice, aspectele endoscopice și radiologice, tabloul clinic.

10.2.1. Modificările histologice

Modificările histologice se apreciază pe preparatele de mucoasă prelevate în perioadele de activitate prin endobiopsia zonelor afectate. Leziunile din mucoasă și submucoasă sînt caracterizate prin: ulcerații și hipoplazii, infiltrația corionului cu limfocite, plasmocite și granulocite, abcese criptice, bogăția vascularizației capilare. Granulocitele izolate sau grupate sînt dispuse numai în epiteliul de suprafață, formînd microabcese în spațiile interepiteliale dilatate, edematoase; în timp ce granulocitele migrează în părțile superioare, limfocitele se situează în părțile bazale ale epiteliului (pl. VII, fig. 19). Granulocitele se degranulează, eliberînd hidrolaze și peroxidaze și contribuind la necroliza celulelor epiteliale. Răspunsul imun celular este caracterizat prin reacția proliferativă, în primul rînd a lim-

Scanned with OKEN Scanner

focitelor B şi a plasmocitelor, determină creşterea numărului lor absolut de trei ori faţă de mucoasa neafectată; li se adaugă macrofage, granulocite şi mastocite. Pe lîngă modificarea cantitativă a plasmocitelor se remarcă una calitativă. În timp ce numărul plasmocitelor IgA (+) se dublează, numărul celor IgG(+) se multiplică de circa 30 de ori (tabelul nr. 10). Cantitatea de plasmocite IgM(+) nu este modificată semnificativ (33).

Tabelul nr. 10. Distribuţia plasmocitelor în mucoasa colonului normal şi de colită ulceroasă (după 33)

	Martori	Colită ulceroasă
Înălţimea mucoasei (μm)	427±51	703±138
Nr. absolut al plasmocitelor pe cîmp	103,7±43,2	419,7±121,3
din care procentual:		
IgA	91,9±2,9	50,7±11,9
IgG	4,6±2,7	42,5±13,3
IgM	3,5±0,9	4,1±3,1

Topografia plasmocitelor este caracteristică. Celulele IgA(+) predomină în partea superioară din lamina propria, celulele IgG(+) sînt concentrate în partea inferioară în jurul abceselor lor din cripte şi chiar în muscularis mucosae, uneori în submucoasă (pl. VIII, fig. 20). În perioadele de activitate, IgG eliberate de plasmocite apar legate de membrana bazală (pl, VII, fig. 21) a epiteliului de suprafaţă în acelaşi timp cu complementul activat(C_{1q},C_3). Asocierea IgG cu complementul activat pe aceeaşi parte a mucoasei pledează în favoarea rolului leziional posibil al complexelor imune fixate (33). În acelaşi timp se remarcă şi diminuarea înălţimii şi regularităţii microvililor celulelor epiteliale de suprafaţă.

10.2.2. Aspectele endoscopice şi radiologice

Aceste aspecte sînt caracteristice în diagnosticul colitei ulceroase. Rectoscopia urmată eventual de colonoscopie este investigaţia esenţială pentru diagnosticul colitei ulceroase. Imaginea modificărilor depinde de stadiul evolutiv, severitatea şi întinderea bolii. De cele mai multe ori este prins rectul, procesul putîndu-se întinde ulterior pe întreg colonul. În formele uşoare se remarcă edemul, congestia şi aspectul granular al mucoasei, ca şi o fragilitate crescută a acesteia, sîngerînd la atingerea cu instrumentul. În stadii mai avansate se adaugă ulceraţia, hemoragii şi o secreţie abundentă mucopurulentă. Ulceraţiile formează în majoritatea cazurilor arii neregulate, uneori continue. Un tip obişnuit este cel de ulceraţie liniară, altul cel de ulceraţii anastomotice cu insule şi îngroşări între ele, determinînd un aspect nodular. Cu timpul apar formaţiuni pseudopolipoase caracteristice; ele nu au aspectul polipilor adenomatoşi, sînt de obicei subţiri şi cu diametrul egal de la bază la vîrf. Pseudopolipii pot forma adevărate vegetaţii şi punţi mucoase. În remisiuni apar fibroze, regenerări şi granuloame.

Investigaţia radiologică completează şi extinde posibilităţile rectocolonoscopiei. Ea poate aprecia întinderea şi gravitatea bolii. Metoda clismei baritate, efectuată după o pregătire corectă de 48 de ore, îngăduie aprecieri asupra poziţiei şi formei colonului (deformările legate de cicatrici după recidive multiple), asupra neregularităţilor mucoasei, cu aspect marmorat, ca şi hiperplazia

Scanned with OKEN Scanner

pseudopolipodală, asupra modificărilor pînă la ştergere a haustraţiilor, cu apariţia unor striuri longitudinale. De asemenea evidenţiază complicaţiile în stadiile avansate — fistule şi stenoze. Cele mai frecvente localizări ale leziunilor din colita ulceroasă sînt cele rectale, urmate de cele ale colonului descendent şi sigmoid; mai rare sînt localizările pe ascendent-transvers şi cele segmentare, dar nu rareori întregul colon poate fi afectat.

10.2.3. Tabloul clinic

Simptomatologia este variabilă în raport cu forma clinică — uşoară, medie, severă. Simptomul dominant este diareea (1—5—10 scaune pe zi) mucosanghinolentă, mai ales matinală. Concomitent, bolnavul suferă de dureri abdominale, mai ales în flancuri, precedînd scaunele, şi tenesme. Starea generală este afectată în grade diferite, de la astenie pînă la febră, scădere în greutate, anemie, denutriţie. Tabloul clinic este oscilant în raport cu momentul evolutiv şi răspunsul la tratament, de la oligo-la polisimptomatic. În cursul perioadelor active pot apărea manifestări imunoalergice, mai ales cutanate, uneori eritem nodos, şi coafecţiuni viscerale, ca: hepatita cronică reactivă, spondilita ankilopoetică, irita ş.a. Concordanţa dintre aspectul clinic, imaginea radiologică şi descrierea endoscopică nefiind sistematică, pentru realizarea unui diagnostic corect este deseori necesară investigarea repetată a triadei clinică — radiologie — endoscopie (cu endobiopsie). Evoluţia ondulantă cu remisiuni şi recidive şi coafectarea poliviscerală se aliniază din punct de vedere clinic caracterului imunologic al patogeniei colitei ulceroase.

10.3. Caracterele enterocolitei granulomatoase (Crohn)

Insistăm în acest subcapitol asupra modificărilor imunitare directe sau imunodependente, evidenţiabile prin investigaţia histologică, endoscopică şi radiologică, ca şi asupra corespondentului lor clinic. În acest fel, în elaborarea diagnosticului bolii explicităm mai ales latura imunitară a procesului patogenic şi evidenţiem îndeosebi acele tehnici care contribuie la definirea ei. Făcînd aceasta nu înseamnă că ignorăm celelalte laturi ale procesului aşa cum apar ele în diferitele tratate de specialitate.

10.3.1. Modificările histologice

Modificările histologice din boala Crohn sînt similare, indiferent de segmentul digestiv afectat. Recoltarea operatorie a materialului pentru biopsie permite observarea macroscopică.Segmentele intestinale lezate, de 10—20 cm, sînt îngroşate, suprafaţa seroasei este nodulară, iar cea a mucoasei ulcerată cu depozite purulente alterînd cu zone de aspect normal. O caracteristică importantă este natura focală a reacţiei tisulare nu numai de-a lungul tubului digestiv, dar chiar în acelaşi fragment de biopsie. Alte caracteristici tisulare sînt edemul submucoasei şi dilataţia limfocitelor, infiltratul predominant limfoid şi cuprinderea transmurală a peretelui intestinal; se adaugă adenopatiile mezenterice. Toate pledează pentru cuprinderea sistemului limfatic în patogenia bolii. Mucoasa prezintă ulceraţii de diferite mărimi, avînd la bază un infiltrat limfoplasmocitar; cînd este păstrat, epiteliul este atrofic. Uneori apar pseudopolipi alternînd cu ţesut de

Scanned with OKEN Scanner

granulaţie; fibroza este exuberantă. Proliferarea epitelioidă a macrofagelor (histiocite) se sistematizează în jurul celulelor gigante multinucleate, formîndu-se granoloame. Submucoasa este edematiată şi infiltrată cu plasmocite şi limfocite acumulate nodular. Granulomul, deşi element dominant în diagnosticul histologic al bolii Crohn, nu este totuşi specific şi este prezent numai la 75% din cazuri. Repetat însă de-a lungul tubului digestiv şi situat atît de adînc în mucoasă nu se întîlneşte în alte procese iritative. Infiltratul celular — limfocite, plasmocite, eosinofile, macrofage — reprezintă răspunsul normal la un agent etiologic sau/şi o modalitate patologică de reacţie la un factor extern. Au fost evidenţiate numeroase modificări citologice şi citohistochimice în mucoasa intestinală afectată (scăderea bazofiliei, depletiţia enzimelor intracelulare, prelungirea turnover-ului celular ş.a.). S-au relevat prin imunomicroscopie electronică multiplicarea numărului de plasmocite IgG(+) şi IgE(+), ca şi scăderea pînă la dispariţie a plasmocitelor IgA(+) (62). Mai mult, componenta C_3 a complementului a fost evidenţiată pe membrana bazală a epiteliului de suprafaţă şi interepitelial, concomitent atrofie pînă la necroză a epiteliului de suprafaţă. Toate reflectă răspunsul imun modificat. Faptul este conjugat cu modificările răspunsului imun umoral —creşterea IgG cu scăderea IgA în sînge — şi celular — reducerea numărului LT circulante şi a răspunsului prin TBL la PHA şi ConA. Ca şi în producerea altor procese imunopatologice ale tubului digestiv (de exemplu hepatita cronică) şi în boala Crohn este incriminat un agent etiologic (virus?) de iniţiere şi întreţinere.

10.3.2. Aspectele endoscopice şi radiologice

Aceste aspecte definesc morfologic boala, făcînd împreună cu biopsia diagnosticul în majoritatea cazurilor. Uneori există dificultăţi de diferenţiere între colita granulomatoasă (Crohn) şi colita ulceroasă, cu atît mai mult cu cît leziunile pot coexista. Fibrocolonoscopia — completată în unele cazuri de duodenoscopie — rezolvă de cele mai multe ori diagnosticul. Ea poate fi substituită în localizările anorectale de rectoscopie. Faţă de colita ulceroasă, la care leziunile mucoasei colonice sînt întinse uniform, dar limitate, în boala Crohn din contra, leziunile sînt multiple, net localizate, ulceraţii cu aspect aftoid, separate de porţiuni de mucoasă de aspect normal. Endobiopsiile recoltate oferă de cele mai multe ori tabloul histologic descris mai sus. Deseori este necesar ca investigaţia endoscopică să fie repetată în diferite momente evolutive. Citeodată decelarea unor leziuni similare la gastroduodenoscopie facilitează diagnosticul colitei cronice nespecifice.

Investigaţia radiologică are o valoare deosebită, vizualizînd localizarea leziunilor, caracterul şi extinderea lor. Aceasta permite evidenţierea aspectului evasispecific al mucoasei în formă „de pavaj pietruit" (valvule conivente modificate şi edem) în localizările ileale. Spicule, imagini în „buton de manşetă" şi uneori stenoze întregesc tabloul. Examinarea radiologică poate pune în evidenţă atingerea globală a peretelui intestinal şi distribuţia particulară a procesului lezional pe segmente. Deşi localizarea pe intestinul subţire este cea mai frecventă (60%), afectarea colonului singur sau împreună cu ileonul este des întîlnită (30—40%).

Scanned with OKEN Scanner

10.3.3. Tabloul clinic

Tabloul clinic al bolii Crohn — definită ca o inflamaţie subacută şi cronică, cu remisiuni şi recidive a unuia sau mai multor segmente ale tubului digestiv, de la gură la anus — este polimorf, numai uneori sugestiv şi rareori afirmativ (45) : dureri abdominale variate, mai ales în fosa iliacă dreaptă, scaune diareice, uneori cu sînge, stare generală variat afectată de febră (subfebrilităţi) şi anemie, atingeri şi complicaţii anale şi perianale. Debutul incert şi insidios (4—5 ani pînă la stabilirea diagnosticului), evoluţia variabilă de-a lungul timpului sînt de natură să reducă ponderea argumentului clinic în diagnostic. Caracterul cronic ondulant îndelungat, instalarea bolii la adultul tînăr, incidenţa familială la 10—35% din cazuri, coafectările extradigestive (articulaţii, muşchi, ochi) constituie argumente clinice care în contextul histologic, hematologic şi imunologic contribuie la susţinerea caracterului imunopatogenic al bolii Crohn.

Scanned with OKEN Scanner

11. Diagnosticul enteropatiilor imunitare sistemice

Considerăm enteropatii imunitare sistemice procesele morbide intestinale determinate de unele anomalii primare ale sistemului imun. Dintre acestea, deficienţa enteropatică a imunoglobulinelor şi boala lanţurilor α se trădează clinic în principal prin diaree cronică şi malabsorbţie. Recunoaşterea lor ca imunopatii cu determinarea intestinală este de cele mai multe ori dificilă şi tardivă dacă nu se are în vedere existenţa lor, deşi rară, în diagnosticul diferenţial al sindroamelor de malabsorbţie. Şi în unele şi în celelalte se constată infecţii şi infestaţii intestinale, greu remediabile terapeutic, pe seama cărora este pusă malabsorbţia. Relaţia dintre procesul morbid imunitar şi cel infectoparazitar este considerată de cei mai mulţi într-un singur sens, imunodeficienţa→ infestaţie, dar este de luat în seamă şi sensul invers în care iritaţia şi suprasolicitarea poluării lumenale intestinale ar interveni cel puţin în perpetuarea imunopatiei, dacă nu la producerea ei.

11.1. Deficienţa enteropatică a imunoglobulinelor

Boală cronică rară a adultului, deficienţa enteropatică a imunoglobulinelor este caracterizată pe de o parte prin scăderea globală a concentraţiei Ig serice şi pe de alta prin suferinţe intestinale pînă la malabsorbţie.

11.1.1. Hipogamaglobulinemia

Nivelul IgG, IgA şi IgM este uniform scăzut (IgG < 1 lmg/ml, IgA< < 0,7 mg/ml, IgM<0,4 mg/ml) (140). Complementul nu este modificat (C_3, C_4 normale în sînge). Saliva este lipsită de IgA secretor. Titrul Ac foarte jos exprimă o anticorpogeneză mult deficientă. Răspunsul imun celular este de asemenea modificat. IDR la PPD şi testul la DNCB sînt negative la jumătate din cazuri, iar TBL la PHA diminuat (140). Reactivitatea imunocelulară scăzută se întîlneşte mai ales la bolnavi cu accentuate tulburări digestive, ceea ce denotă rolul acestora în producerea enteropatiilor cronice. Este de menţionat că în imunodeficienţa de tip Bruton (hipogamaglobulinemia disgenetică), în care răspunsul imun celular nu este afectat, nu apar simptome digestive. În deficienţa enteropatică a Ig numărul limfocitelor, ca şi proporţia de LT nu sînt modificate semnificativ. În schimb numărul LB (imunofluorescenţă) este scăzut la jumătate din bolnavi. În timp ce cultivarea laolaltă a LT şi LB ale bolnavului nu induce apariţia celulelor purtătoare de Ig, punerea la un loc în cultură a LB ale pacientului

Scanned with OKEN Scanner

cu LT provenite de la martori sănătoşi restaurează sinteza de Ig. Pe de altă parte, adăugarea de LT de la bolnav la culturi cu LB sănătoase împiedică apariţia Ac (140). Se pare că LB la bolnavi sînt afectate secundar fie deficienţei LT ajutătoare (T_h), fie exagerării activităţii LT supresoare (T_s).

11.1.2. Sindromul de malabsorbţie

Sindromul de malabsorbţie şi uneori de deperdiţie intestinală a proteinelor este evidenţiat prin testele specifice la bolnavii cu diaree de lungă durată. Deseori aceşti bolnavi au avut repetate infecţii pulmonare în antecedente (acelaşi deficit de IgA în special). Investigaţia radiologică înregistrează în aceste cazuri defecte de umplere nodulare, neregulate, exprimînd o hiperplazie limfoidă în tot intestinul; în duoden aceşti noduli sînt observabili la fibroduodenoscopie. Biopsiile enterale recoltate arată aglomerări de limfocite avînd în mijloc centrul germinativ. Aspectul mucoasei variază de la atrofie vilozitară pînă la aparenţe normale. Lamina propria conţine noduli limfatici şi este lipsită de plasmocite; ici şi colo cîteva celule plasmocitare IgA(+) sau IgM (+). Majoritatea limfocitelor din noduli, identificate prin antiser marcat cu peroxidază, sînt celule T.

În majoritatea cazurilor de deficienţă enteropatică a Ig s-a constatat infestarea cu giardia; constatarea unui strîns contact pe zone întinse între parazit şi membrana în perie lezată pune problema intervenţiei acesteia în producerea sindromului de malabsorbţie. Prezenţa parazitului şi a aglomerărilor bacteriene poate fi favorizată de imunodeficienţă şi o poate influenţa pe aceasta din urmă, perpetuarea procesului fiind astfel asigurată. Medicaţia antiparazitară şi antibacteriană deşi duce la eradicarea procesului infecto-parazitar modifică prea puţin contextul imunologic, iar bolnavii sfîrşesc după o lungă evoluţie prin caşexie, malignizare sau complicaţii.

11.2. Boala lanţurilor grele α

Boala lanţurilor grele α este o afecţiune imunologică rară a tinerilor, caracterizată, pe de o parte, prin proliferarea monoclonală a unor limfocite B producătoare de Ig patologice şi, pe de alta, prin leziuni infiltrative plasmocitare şi distrofice epiteliale ale intestinului subţire, generatoare de diaree cronică cu malabsorbţie severă. Recunoaşterea bolii este condiţionată de evidenţierea imunoelectroforetică a Ig patologice şi relevarea sindromului de malabsorbţie.

11.2.1. Imunoglobulina patologică

Imunoglobulina patologică este produsă de plasmocitele ce infiltrează exagerat mucoasa intestinală şi ganglionii mezenterici. Proteina sintetizată, presupus monoclonală, este alcătuită dintr-un fragment de lanţ greu α—1 din IgA, fiind lipsită de lanţuri uşoare. Este deci un lanţ greu modificat, existînd de obicei sub forma polimerică; monomerul are o greutate moleculară redusă la 50—70% din cea a unui lanţ greu α normal. Se găseşte în sînge şi în secreţia intestinală. Originea ei în infiltratul limfoplasmocitar enteromezenteric este demonstrată prin imunofluorescenţă şi marcare cu peroxidază (125). Diagnosticul bolii lanţurilor α se bazează pe analiza imunochimică a Ig din ser sau din secreţia

Scanned with OKEN Scanner

intestinală. La mai mult de jumătate din cazuri însă nu se remarcă vreo anomalie netă pe traseele electroforetice simple ale proteinelor serice, cel mult o hipoalbuminemie și o hipogamaglobulinemie. La o bună parte din bolnavii investigați (la care concentrația este suficientă) s-a evidențiat o bandă proteinică anormală destul de largă, întinzîndu-se de la $\alpha-2$ la $\gamma-$globuline (125). Dacă se folosește un antiser uman monospecific IgA, diagnosticul imunologic crește în precizie; mai mult, este preferabil să se utilizeze seruri anti-IgA selecționate care să nu precipite decît în prezența lanțurilor α (pl. VIII, fig. 22) (110). Proteina patologică legată de obicei de componenta secretorie este prezentă în concentrații notabile și în sucul intestinal (dar nu în salivă).

11.2.2. Leziunea intestinală

Leziunea intestinală este exprimată macroscopic prin îngroșarea peretelui intestinal și hipertrofia ganglionilor mezenterici; pliurile mucoasei sînt îngroșate. Histologic, leziunile au aspecte evolutive caracteristice în trei stadii. În stadiul inițial se constată infiltrarea laminei propria cu plasmocite, în majoritate mature, fără a fi depășită muscularis mucosae. Concomitent se remarcă atrofia criptelor și atrofie viloasă parțială sau totală, cu alterarea apreciabilă a enterocitelor (pl. VIII, fig. 23). În stadiul final, proliferarea capătă un aspect neoplazic — limfom malign de tip imunoblastic — invadînd totalitatea peretelui. Celulele sarcomatoase poartă pe suprafețele lor lanțuri α și sintetizează un lanț α scurtat pe care nu-l excretă (125). Afectarea ganglionilor mezenterici este caracteristică, infiltratul plasmocitar respectînd arhitectura ganglionară în stadiul inițial și căpătînd caracter de sarcom în cel final. În stadiile avansate se notează interesarea ganglionilor retroperitoneali și mediastinali, ca și a ficatului și a splinei.

11.2.3. Tabloul clinic

Tabloul clinic al bolii lanțurilor α este dominat de sindromul de malabsorbție al cărui debut poate fi progresiv sau brutal (110): diaree intermitentă sau continuă cu scaune apoase sau grăsoase, dureri abdominale și vărsături, subfebrilități, denutriție etc. Testele de absorbție enterală sînt alterate pe toate liniile: glucide, protide, lipide, săruri (calciu, magneziu), vitamine (D, B_{12}, acid folic). Se remarcă o poluare bacteriană însemnată și deseori parazitară, giardia în primul rînd, a jejunului și ileonului.

Conjugat cu tabloul clinic, examenul radiologic evidențiază, mai ales în jejun, o îngroșare cu aspect pseudopolipoidal al pliurilor; se pot observa imagini de stenoză și compresie extrinsecă în stadiile avansate, cînd și tabloul clinic îmbracă simptomatologia tumorală.

Investigația endoscopică, eventual explorarea chirurgicală, adaugă elementele anatomopatologice macro- și microscopice necesare diagnosticului, mai ales în cazurile neclare, după investigația imunologică sau în care tabloul bolii este acoperit de sindromul de malabsorbție sau de cel parazitologic.

Evoluția, de la cîteva luni la 5—6 ani, se desfășoară fie continuu, fie cu exacerbări și remisiuni și poate fi mascată de complicații medicale (infecțioase, nutriționale) sau chirurgicale (tumorale).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Partea a III-a

TRATAMENT

12. Remodularea terapeutică a reacției imune patologice

Sancțiunea terapeutică a imunopatiilor digestive trebuie să țină seama de necesitatea corectării atît a dereglării reacției imune, cît și a devierii funcțiilor digestive. Influențarea reciprocă a celor două linii caracterizează boala și justifică componența mixtă a tratamentului. Mecanismul imun de întreținere cronică a boalei fiind dominant, mijloacele terapeutice prevalente sînt cele ce se adresează demodulării imune.

Complexitatea acestui proces, reverberația circuitelor imune dereglate justifică abordarea consecutivă sau concomitentă a mai multor factori de intervenție. Numai cuplul dialectic imunodeficiență — imunoagresiune impune atitudini aparent contradictorii. După cum arătam în capitolul 3, formula dominantă, mult simplificată, a demodulării imune din așa-zisele boli digestive de imunoagresiune (hepatite cronice, gastrite cronice, colite cronice) cuprinde secvența:

— antigenizarea celulei epiteliale;

— stimularea anticorpogenezei (limfocite T_h și B);

— depresia represiei (limfocite T_s);

— agresiunea mediată celular (limfocite T_c, K).

În aceste condiții, tratamentul este și imunodepresiv și/sau imunostimulant, dificultatea constînd în a manevra factori cu adresă precisă (de exemplu, stimulante pentru limfocitul T_s și depresive pentru limfocitele T_h, B și K). Deocamdată însă au intrat și se mențin în terapeutică numai medicamentele imunodepresive, în special în hepatitele cronice active și în colitele cronice nespecifice.

Alături de medicația direct imunotropă se situează și medicația de neutralizare a factorilor antigenizanți, primari și secundari. Este vorba de virulicide și antibacteriene. Ponderea lor este deosebită în tratamentul boalei Crohn și al colitei ulceroase. Se merge atît de departe încît se procedează la scoaterea din alimentație a unor antigene (glutenul în boala celiacă) sau excluderea chirurgicală a focarelor (în boala Crohn).

O altă caracteristică a remodulării terapeutice a reacției imune deviate este durata perioadei de intervenție. Procesul fiind în general cronic și favorizat de o anumită predispoziție genetică, tratamentul este continuu, constituit din etape de intervenție activă și perioade de observație activă. Perioadele active pot fi scurtate și atenuate, iar remisiunile prelungite; ele variază cu boala și bolnavul. Nu rareori este necesară schimbarea agentului terapeutic în decursul evoluției și deseori se procedează la asocieri, fie între imunodepresive, fie între acestea și antibacteriene.

În aprecierea eficienței tratamentului, observația clinică și investiga-

Scanned with OKEN Scanner

ţia funcţională, deşi semnificative, nu sînt suficiente. Biopsia este deseori necesar să fie repetată, iar explorarea imunologică, deşi dificilă, are valoare orientativă deosebită.

12.1. Neutralizarea factorilor declanşatori şi de întreţinere

Este cunoscut astăzi că „primum movens" în declanşarea mecanismului imun de cronicizare a hepatitei îl constituie agresiunea virală acută (VHB, VHNANB) (cap. 8). Se susţine că în gastritele, enteropatiile şi colitele cronice ar exista de asemenea un astfel de moment lezional (cap. 9 şi 10). În desfăşurarea acestuia se produc modificări ale self-ului, îndeosebi ale membranei celulare, ce determină apariţia caracterului antigenic (de exemplu, LSP pentru hepatocit). Dar nu numai la debut, ci şi în cursul evoluţiei bolii cronice, leziunile produse — pe lîngă cele ale imunoagresiunii celulare — de către virusurile persistente (ficat) sau de către flora bacteriană asociată (intestin) sînt generatoare de antigene. În aceste condiţii, tratamentul cu virulicide şi antibacteriene capătă şi o justificare imunotropă.

12.1.1. Virulicide (biologice, chimice)

Virulicidele, substanţe biologice sau chimice, au fost folosite cu succes în unele afecţiuni virale acute. Dintre imunopatiile digestive cronice numai hepatita cronică activă a intrat pînă acum în sfera lor de influenţă. Tentativele făcute în ultimii ani cu interferon au dat rezultate încurajatoare.

Interferonul, substanţă eliberată de diferite celule infectate cu virusuri, este ca şi celelalte citokine o glicoproteină cu acţiune locală reglatoare. Interferonul folosit în terapeutică este extras fie din limfocite, fie din fibroblaşti. El se fixează pe membrana celulelor şi împiedică multiplicarea virusului în interiorul acestora, prin inducerea sintezei unui inhibitor care blochează translaţia ARN-ului mesager viral (84). Interferonul acţionează asupra unui spectru larg de virusuri, însă numai cînd sînt adăpostite de celule din aceeaşi specie cu cele care l-au produs. În aceste condiţii, iniţial interferonul a fost produs (extras) din limfocite şi fibroblaste umane, astăzi este produs prin bioinginerie genetică. Doza de interferon, depinzînd de boală, de calea de administrare, de sensibilitatea virusului, variază de la 5×10^5 U/kgc/zi timp de 7—14 zile în bolile acute şi de 100 de ori mai puţin în cele cronice. În terapeutică se ţine seamă că interferonul în afară de acţiunea sa virulicidă intervine şi în reglarea reacţiei imune, avînd un efect supresor important asupra răspunsului imun. Este considerat ca una din componentele produse de limfocitele T_s (limfokină), activat în timpul răspunsului imun, cu acţiune inhibitorie asupra transformării blastice a LB. Efectul interferonului asupra subpopulaţiilor T_h şi $T_{(s)}$ se poate traduce prin variaţii în producerea anticorpilor ; este astfel capabil să suprime răspunsul imun umoral şi în acelaşi timp să intensifice fagocitoza (99). Efectul terapeutic antiviral al interferonului este testat — în hepatita cronică cu VB — de dispariţia particulelor Dane şi a AgHBe, ca şi de reducerea titrului AgHBs şi a ADN-polimerazei, iar cel imunodepresor de diminuarea hepatocitolizei. În curele scurte, modificările sînt rapid reversibile, iar

Scanned with OKEN Scanner

în cele prelungite peste o lună, mai durabile.

În ultimul timp s-a acumulat experiență privind efectul antivirotic prin substituire a unor nucleotide. Astfel, adeninarabinozidul (ARA-A) este folosit în tratamentul hepatitelor cronice active consecutive infecției cu VB. Inhibiția replicării virusului se traduce la bolnavi prin dispariția AgHBe și reducerea titrului AgHBs (154).

12.1.2. Antibacteriene (sulfamide, antibiotice, metronidazol)

Substanțele antibacteriene, sulfamidele în primul rînd, sînt larg folosite în colitele cronice nespecifice, cu rezultate favorabile. Ele reduc agresiunile florei intestinale și diminuă invazia antigenică în condițiile unui mucoase cu funcția de protecție redusă.

Sulfamidele — îndeosebi sulfasalazina în colita ulceroasă sau combinația sulfamidă + trimetoprim (biseptol) în boala Crohn — sînt larg folosite în procesele acute, cu efecte favorabile asupra sindromului infecțios și indirect asupra modificărilor leziunale locale și a reacției imune în general.

Antibioticele, mai rar indicate, sînt utile în cazurile grave de boală Crohn sau colită ulceroasă în care sindromul septic este prevalent.

Metronidazolul se prezintă, în ultimul timp, cu efecte benefice și lipsa accidentelor, în boala Crohn cu localizări colonice.

12.1.3. Dieta de omitere

Dieta de omitere a substanțelor declanșatoare a răspunsului imun patologic este expresivă în regimul alimentar lipsit de gluten din tratamentul bolii celiace; rezultatele sînt foarte bune și de lungă durată. Nu numai în particular, dar și în general, în imunopatiile digestive dieta de cruțare vizează prevenirea invaziei antigenice de proveniență alimentară în condițiile unei bariere mucoase deficiente.

12.1.4. Excluderea chirurgicală a focarelor

Excluderea chirurgicală a unor fragmente intestinale nu constituie numai o necesitate terapeutică a complicațiilor din boala Crohn sau colita ulceroasă în scopul salvgardării vieții, ci și o posibilitate de a reduce intensitatea și suprafața imunoagresivnii.

12.2. Stimularea liniei imune deficiente

Ținînd seama că prima verigă a lanțului patogenic din imunopatiile digestive este deficiența, moștenită sau căpătată, a uneia din liniile imune competente ale răspunsului imun, primul act terapeutic — după (sau concomitent) îndepărtarea factorului provocator primar — este stimularea acesteia.

Nu ne vom preocupa de deficitele imune de sistem, ci numai de imunodeficiența întîlnită în patologia digestivă, și anume cea a limfocitului T (cap. 4, 8, 9, 10). Există însă două dificultăți: una legată de complexitatea demodulării imune și alta de greutatea de a distinge între genetic și dobîndit. Mai mult decît atît, nici tehnicile momentului actual nu pot stabili cu precizie locul și gradul deficienței.

Scanned with OKEN Scanner

12.2.1. Levamisolul

Utilizat ca antihelmintic, levamisolul s-a dovedit a avea și proprietăți imunostimulante, îndeosebi asupra macrofagului și anticorpogenezei (limfocitul T_h sau B?). A fost aplicat în HCA și boala Crohn cu rezultate apreciate inițial ca favorabile.

12.2.2. Factorul de transfer

Produs și depozitat în limfocitele din care este extras, factorul de transfer este apt să transfere hipersensibilitatea întîrziată de donator la receptor. Administrarea lui determină creșterea răspunsului imun celular. Se încearcă folosirea factorului de transfer în HCA cu AgHBs.

12.2.3. Interleukina 2

Limfoleukină secretată de T_h, cu rol stimulator în ciclul de creștere al celulelor de control a sistemului imunitar, interleukina 2 s-ar putea dovedi utilă în tratamentul imunodeficienței anticorpogenezei.

12.2.4. Hidantoina

Fenitoinul sub forma de difenilhidantoină, medicament anticonvulsivant, s-a dovedit a fi, în cursul tratamentului cronic al epilepsiei, un factor modificator al modulării imunitare. Astfel, după 12 luni el a produs un sindrom de deficiență în Ac. Hipogamaglobulinemia a dispărut treptat la 10 săptămîni de la suprimarea drogului (28). Cercetîndu-se mecanismul de intervenție imunotropă, s-a constatat că difenilhidantoina stimulează linia T_s, depletiția LB circulante fiind secundară (28; 70). Se pune problema oportunității utilizării acestei acțiuni în tratamentul imunodeficienței T_s din unele imunopatii digestive.

12.3. Imunodepresia

Imunoagresiunea este consecința directă a dereglării răspunsului imun prin defectul limfocitului T reglator, imunodeficiența T_s. Ea se exprimă pe două planuri, depresînd:

a) proliferarea LB cu activare plasmocitară și anicorpogeneză nefrenată;

b) proliferarea și activarea citotoxicității celulare.

În condițiile în care corectarea activității T nu este posibilă, se intervine asupra liniilor limfocitare scăpate de sub controlul său. Remodularea terapeutică prin imunodepresie se realizează cu ajutorul prednisonului, azatioprinei și a altor antimitotice. Cu ajutorul acestora s-a obținut reechilibrarea subpopulațiilor LT, avînd ca rezultat diminuarea citolizei și a anticorpogenezei. Problema terapeutică principală este de a se alege drogul, doza și durata optimă — cu ajutorul informațiilor oferite de investigațiile morfofuncționale și imunologice — care să intervină pe elementele aberante, fără a afecta prea mult celelalte componente ale răspunsului imun și nici homeostazia generală a organismului.

12.3.1. Prednisonul

Intrat în terapeutică ca medicament antiinflamator nespecific, prednisonul și-a dovedit eficiența atît în HCA, cît și în colitele cronice nespecifice. Concomitent cu înregistrarea succeselor terapeutice s-a

Scanned with OKEN Scanner

conturat și mecanismul imunitar de întreținere a bolii. Realizarea conceptului de imunopatii digestive și stabilirea unor corelații între terapia cortizonică și corectarea unor parametri imunitari ai bolii au determinat în bună măsură atît conturarea primului, cît și interpretarea ultimei.

Cum demodularea imună interesează în primul rînd activitatea T_s și a celulelor citotoxice, iar prednisonul în administrarea de lungă durată acționează asupra procesului imunoagresiv, atenția s-a îndreptat asupra intervenției acestuia în reglarea răspunsului imun. Cercetările efectuate la Unitatea de hepatologie din Londra (60) asupra unor bolnavi cu hepatopatii cronice supuși îndelung prednisonoterapiei și investigațiile repetate hepatologice și imunologice au demonstrat că prednisonul redresează activitatea T_s deficient în HCA. Date similare au fost obținute în Japonia (54). Efectul a fost testat și in vitro prin adăugarea de prednison în culturi de limfocite recoltate de la bolnavi. În același centru se constatase mai înainte (22) că citotoxicitatea a diminuat, normalizîndu-se chiar după 1—2 ani de tratament. Pe lîngă aceasta, prednisonul acționează asupra macrofagului, inhibînd producerea interleukinei 1.

Acțiunea imunotropă a prednisonului în doze mici și cure prelungite se desfășoară concomitent cu efectele sale nutriționale asupra sintezei de proteine și hormonale pe linia funcțiilor corticosuprarenale. Aceste efecte favorabile sînt cu atît mai utile cu cît starea generală și nutrițională a bolnavilor cronici digestivi este mai afectată.

Experiența noastră (100) și a altora (15; 25; 62; 141) ne-a arătat că eficiența prednisonoterapiei în imunopatiile digestive active este condiționată de individualizarea cazurilor și urmărirea corectă a efectelor și a evoluției postterapeutice. Fie că se administrează continuu (hepatita cronică activă), fie că se introduce numai la recidive (boala Crohn, colita ulceroasă), prednisonoterapia este de durată, iar întreruperea ei este condiționată de virarea durabilă spre normal a unor parametri imunologici și morfofuncționali digestivi, alături de redresarea clinică. Dintre parametrii imunitari, gamaglobulinemia, imunoglobulinemia, IDR la PHA, TBL la ConA sînt cei mai semnificativi.

Dozele eficiente și în același timp lipsite de efecte secundare supărătoare variază între 10 și 30 mg/zi; pentru scurte perioade (1—3 săptămîni) pot fi folosite doze de 50—60 mg (la debutul perioadelor active sau în recidive importante). În general, în unele imunopatii digestive (HCA, BC) tratamentul prednisonic este continuu, iar în altele (CU) discontinuu.

Rezultatele prednisonoterapiei sînt bune și foarte bune în 50%, respectiv, 25% din cazuri, la un sfert pînă la 1/3 din bolnavi nefiind influențată evoluția bolii lor. Rezultatele favorabile se exprimă atît imunologic (T_s, anticorpogeneza, citotoxicitatea), cît și histologic (infiltratul limfoplasmocitar, necroza), funcțional și clinic. Redresarea imunologică realizată în cursul tratamentului cu prednison, concomitent cu cea morfofuncțională și clinică, pledează în plus pentru patogenia imunitară a unor afecțiuni digestive cronice.

12.3.2. Azatioprina

Antipurinic derivat al 6-mercaptopurinei, ca și aceasta din urmă, azatioprina a fost introdusă în trata-

mentul hepatitelor cronice active și al colitelor cronice nespecifice în ultimii 15—20 de ani. Rezultatele administrării îndelungate a dozelor mici și mijlocii au fost asemănătoare cu cele obținute prin prednisonoterapie, mai puțin efectele secundare ale acestuia din urmă; în plus, azatioprina poate fi prescrisă și în cazurile la care prednisonul este contraindicat de prezența unor boli asociate (ulcer, diabet etc.). Azatioprina (IMURAN), antimetabolit adecvat în imunopatiile digestive, intervine în biosinteza acizilor nucleici ai limfocitelor, în proliferarea intensă stimulată de antigene (limfocitul B, plasmocite, celule citolitice ș.a.) Ea este forma mascată a 6-mecaptopurinei pe care o eliberează la locurile țintă. Aceasta din urmă este un inhibitor competitiv al hipoxantin-fosforibozil-transferazei și este convertită de ea în acid tioinozinic. Datorită structurii chimice apropiate intră în competiție cu molecule cu structură chimică puțin diferită de normal, dar incapabile să participe la proliferarea celulară. Azatioprina marcată (S^{35}) administrată experimental intraperitoneal a atins în ficat și în intestin de două ori concentrația plasmei la 2 ore de la injectare; acțiunea acidului tioinozinic, derivatul activ al drogului, asupra diviziunii celulare este încă manifestă multă vreme după ce metaboliții au dispărut din circulație.

Investigațiile imunologice repetate în decursul tratamentului cu azatioprină la bolnavi (95; 15; 25), încă după primul an, dar mai ales după 2 ani de administrare, indică reducerea hipergamaglobulinemiei inițiale, caracteristică fazelor active. Tendința sau chiar revenirea la proporții normale este deseori durabilă (100) și demonstrează trecerea spre remisiune prin imunodepresia anticorpogenezei exuberante. De cele mai multe ori modificările privesc IgG, în bună măsură Ac care mijlocesc citoliza. Faptul este demonstrat și la nivelul țesutului afectat: imunofluorescența ce marchează γ-globulinele (prin contact cu serul antifluorescent) se reduce pînă la dispariție (94). În același timp se remarcă tendința de creștere a numărului de limfocite T_s, mult redus inițial (54). Este de subliniat scăderea concomitentă a citotoxicității celulare, inițial mult crescută (22). Se poate vorbi deci de intervenția directă a substanțelor antipurinice atît asupra liniilor limfocitare nedepresate, care concură la anticorpogeneza exagerată, cît și asupra celor citolitice; acțiunea concomitentă asupra limfocitului T_s deficient este mai greu de interpretat, modificarea sa terapeutică fiind aparent contradictorie.

Evoluția paralelă a parametrilor imunologici și a celor histologici și biochimici funcționali este influențată de azatioprină, ca și de prednison, și atestă intervenția favorabilă asupra sistemului imun dereglat în rezolvarea terapeutică a maladiei. Se realizează astfel remodularea imună terapeutică.

Posologia azatioprinei este de 1,0—1,5 mg/kgc/zi ca tratament de întreținere; în formele severe se poate începe cu doze mai mari (2,0 mg/kgc/zi) pentru cîteva zile, reducîndu-se apoi. Cînd se face asocierea cu prednison doza zilnică se reduce la jumătate.

12.3.3. Antimitoticele

Antimitoticele, altele decît azatioprina și 6-mercaptopurina, introduse în tratamentul imunopatiilor digestive sînt agenții alkilanți derivați ai β-acloretilaminei, ciclofosfamida și clorambucilul. Aceștia su-

feră în organism o ciclizare intramoleculară cu formarea unor radicali intens reactivi care reacționînd cu unele baze azotate ale ADN îl denaturează și determină astfel codificarea unui ARN mesager fals cu consecințe asupra sintezei proteinelor, enzimelor ș. a. (15).

Posologia ciclofosfamidei este 1,0—1,5 mg/kgc/zi, iar a clorambucilului 0,05—0,10 mg/kgc/zi, ca doză de întreținere; dozele se dublează pentru scurte perioade la începutul recidivelor și pot fi reduse la jumătate în condițiile asocierii cu prednisonul.

12.3.4. Tratamentul imunodepresiv mixt (asocieri)

Asocierea azatioprinei sau a altui antimitotic prednisonului este din ce în ce mai frecvent folosită în imunopatiile digestive. Atît în colitele cronice nespecifice, cît și în hepatitele cronice active asocierea a două droguri imunotrope realizează mai frecvent și mai prompt remodularea răspunsului imun demodulat, intervenind pe aceleași linii limfocitare. În același timp, administrarea de lungă durată a prednisonului împreună cu un antimitotic permite reducerea la jumătate a dozei atît a unuia cît și a celuilalt, față de posologia utilizării singulare; în aceste condiții efectele secundare, dealtfel destul de rare și puțin zgomotoase, se reduc simțitor.

Eficiența remodulării terapeutice prin medicamente a răspunsului imun dereglat constituie un argument important în susținerea concepției imunopatogenice a unor boli cronice ale tubului digestiv. Însă în condițiile persistenței determinărilor genetice și a factorilor agresivi din afară, succesul nu poate fi deplin, fiind necesară aplicarea continuă a medicației imunotrope. În unele dintre afecțiuni evoluția naturală a bolii fiind ciclică, chiar cînd se obțin remisiuni terapeutice, urmărirea regulată a bolnavilor este obligatorie; aceasta cu scopul adaptării formulei terapeutice și a posologiei la momentul evolutiv sau/și a surprinderii din vreme a apariției recidivelor. Investigația paraclinică periodică cuprinde parametri imunologici și funcționali digestivi; dintre primii, gamaglobulinemia și concentrația serică a Ig asigură o observare destul de corectă a desfășurării fenomenului imunitar. Vom reveni la tratamentul fiecărei afecțiuni imunopatologice în parte (cap. 14—18).

Scanned with OKEN Scanner

13. Integrarea terapeutică

Cu toată întinderea mare a suprafeţei funcţionale digestive, de zeci de ori suprafaţa corpului, tulburările locale produse de imunoagresiune în special sînt suficient de ample pentru a determina prin reducerea acesteia importante tulburări în secreţie, digestie, absorbţie şi metabolizare. La nivelul lor, modificările funcţionale agravează dereglarea imună atît pe linia invaziei antigenice, cît şi pe cea a sintezei proteinelor specifice. În aceste condiţii, abordarea terapeutică a imunopatiilor digestive include cu necesitate măsuri de reechilibrare funcţională digestivă. Integrarea terapeutică adaptată fiecărui moment evolutiv este obligatorie.

13.1. Terapia de susţinere

Oricare dintre bolile cronice analizate se caracterizează prin insuficienţa digestivă a segmentelor afectate, incluzînd digestia şi absorbţia şi în continuare metabolismul. Sînt generate astfel, procesul fiind de lungă durată, dezechilibre nutriţionale, hidroelectrolitice şi vitaminice. Configuraţia lor clinică şi paraclinică este determinată de partea afectată din tubul digestiv, de intensitatea şi mai ales de durata ei.

13.1.1. Echilibrarea nutriţională

Echilibrarea nutriţională se adresează în primul rînd metabolismului proteinelor. Fie că este vorba de sinteza insuficientă sau defectuoasă ca în hepatite, fie că se produc deperdiţii intestinale însemnate ca în enteropatiile şi colitele cronice, bilanţul este negativ. Alimentaţia trebuie să asigure cel puţin 100 g de proteine cu valoare biologică ridicată. În unele cazuri sînt momente cînd este necesară alimentaţia parenterală: perfuzarea acizilor aminaţi esenţiali, uneori speciali (ca arginina, acidul aspartic, acidul malic în hepatite cu encefalopatie secundară), introducerea bicotidiană a unor mixturi alimentare speciale (acizi aminaţi, lipide, glucide, vitamine şi săruri), în carenţele mari cu dificultăţi în alimentarea perorală.

13.1.2. Echilibrarea hidroelectrolitică

Echilibrarea hidroelectrolitică este o condiţie esenţială în dezechilibrele mari din cursul recidivelor din boala Crohn şi colita ulceroasă. Subliniem modificarea balanţei sodiu-potasiu, provocată de tratamentul prednisonic în doze mari, modificare ce poate fi prevenită prin restricţia sodiului şi administrarea potasiului.

Scanned with OKEN Scanner

13.1.3. Vitaminoterapia

Vitaminoterapia interesează o gamă largă de vitamine lipo- şi hidrosolubile, a căror deficienţă este legată de malabsorbţia secundară cu diaree (steatoree) întîlnită atît în enteropatia glutenică, cît şi în colitele cronice nespecifice, colita ulceroasă mai ales. În gastrita cronică atrofică, anemia Biermer produsă prin acelaşi mecanism autoimunitar impune ca tratamentul de bază să includă cobalamina în administrare cronică. În cursul recidivelor şi agravărilor, pierderile în vitamine A, B, C, D, E, alături de eliminările masive de Ca, Mg, K, produc însemnate dezechilibre metabolice, a căror evitare este posibilă printr-o vitaminoterapie adecvată.

13.2. Terapia digestivă funcţională

În cursul proceselor de imunodeficienţă sau/şi imunoagresiune, leziunile distrofice pînă la necroză ale epiteliului digestiv sau ale parenchimului hepatic determină importante dereglări funcţionale ale segmentului afectat şi ale celor subiacente. La producerea acestora concură maldigestia şi suprapopularea bacteriană consecutivă care se înscriu în cercul vicios patogenic. Corecţia terapeutică presupune :

— substituirea fermenţilor digestivi ;

— echilibrarea alimentaţiei prin excluderea produselor alimentare nocive ;

— reducerea deperdiţiilor intestinale şi diminuarea hipermotilităţii intestinale ;

— combaterea autointoxicaţiei.

13.2.1. Substituirea enzimatică

Substituirea fermenţilor frecvent recomandată, dar mai rar eficientă, vizează secreţia clorhidro-peptică din gastritele cronice atrofice şi secreţia pancreatică din enteropatiile cronice. Prima are justificare mai mult prin efectul excitant pancreatico-intestinal al HCl decît prin substituire (cantitatea normal secretată nu poate fi practic suplinită de dozele administrate). Introducerea extractelor pancreatice este eficientă într-o măsură modestă prin corectarea dereglărilor secretorii şi a pierderilor mari datorate tranzitului enteral exagerat ; totuşi se atenuează maldigestia şi malabsorbţia din enteropatiile cronice.

13.2.2. Excluderea factorilor alimentari nocivi

Excluderea acestor factori este o măsură restrictivă cu valoare terapeutică în toate afecţiunile cronice digestive. Măsura este esenţială în enteropatia glutenică, în care făina de grîu, orz şi secară, conţinînd gluten, trebuie să fie eliminată. Reducerea pînă la excludere a cruditătilor şi a alimentelor bogate în celuloză este indicată în perioadele de activitate în enteropatii şi colite ; laptele dulce şi produsele lactate conţinînd lactoză nu sînt tolerate în boala Crohn. Alimentele conservate cu aditivi, îndeosebi cele de carne, ca şi produsele alergizante sînt eliminate din bolile digestive în general.

13.2.3. Compensarea deperdiţiilor intestinale

Compensarea deperdiţiilor intestinale joacă un rol deosebit în tratamentul enteropatiilor şi colitelor cro-

Scanned with OKEN Scanner

nice. Maldigestia şi malabsorbţia din enteropatia glutenică şi din boala Crohn cu localizare jejuno-ileală se caracterizează nu numai prin eliminarea grăsimilor, ci şi prin deperdiţia proteică cu caracter exudativ. Compensarea alimentară printr-un regim hiperprotidic şi hiperlipidic este o necesitate. Uneori este necesară perfuzarea hidrolizatelor de proteine, a acizilor aminaţi şi a acizilor graşi cu lanţ scurt. Menţinerea balanţei hidroelectrolitice şi vitaminice alături de cea protidică şi lipidică contribuie la eficienţa tratamentului imunotrop.

13.2.4. Echilibrarea hipermotilităţii intestinale

Echilibrarea hipermotilităţii enterale din enteropatiile cronice (glutenice sau granulomatoase Crohn) se face cu anticolinergice (beladonă şi derivate) şi substanţe hidroabsorbante (calciu carbonic, caolin ş.a.) în doze şi durate adaptate permanent momentului evolutiv.

13.2.5. Echilibrarea florei intestinale

Este o preocupare terapeutică de bază, fie că este vorba de colita ulceroasă, fie că avem de-a face cu hepatita cronică activă cu encefalopatie secundară, nemaivorbind de boala Crohn. Motivarea constă în atenuarea sindromului toxico-septic, reducerea invaziei Ag, evitarea complicaţiilor. Posologia şi durata de administrare atît a sulfamidelor, de preferinţă salazopirina, cît şi a antibioticelor, rezorbabile sau nerezorbabile, vor fi prezentate în capitolele următoare.

13.2.6. Combaterea autointoxicaţiilor

Combaterea autointoxicaţiilor este o problemă mai ales în tratamentul HCA cu encefalopatie hepatoportală. Pe de o parte se iau măsuri de combatere a amoniogenezei (intestinale) şi a hiperamonionemiei (administrare de acizi aminaţi aminofixatori), pe de alta se administrează în perfuzie acizi aminaţi ramificaţi pentru echilibrarea raportului lor cu acizi aromaţi, în concentraţie crescută.

13.3. Terapia chirurgicală

Terapia chirurgicală este legată atît de extinderea procesului la mai multe segmente (boala Crohn), cît şi de complicaţii (fistule, perforaţii). Rezecţii parţiale jejuno-ileale sau colectomii (uneori rezecţii întinse) sînt indicate mai ales în boala Crohn. Rezecţiile au, de regulă, rezultate provizorii : îndepărtează segmentele enterale afectate, ameliorează, dar nu opresc evoluţia bolii. Fie că este o metodă de excludere a focarelor active de boală, fie că ea aduce o rezolvare a complicaţiilor, intervenţia chirurgicală constituie un tratament al formelor grave de boală.

Scanned with OKEN Scanner

14. Tratamentul hepatopatiilor cronice active

Hepatopatiile cronice active — hepatite cronice active cu sau fără restructurare cirotică (CHA) — sînt cele mai expresive imunopatii digestive și au ca unică soluție, indiferent de etiologie, tratamentul imunotrop. Boală activă cronică de ficat, hepatita fiind consecința demodulării reacției imunitare, sancționarea terapeutică are ca scop remodularea acesteia (cap. 12). Mecanismul cronicizării recunoaște mai multe cercuri vicioase în lanțul patogenic, cea mai importantă fiind veriga imună; pe lîngă aceasta, persistența factorului etiologic (viral, toxic), hepatocitoliza, reacția regenerativă și colagenică, restructurarea unităților hepatice și modificările irigației sanguine sînt factori patogenici asupra cărora se intervine terapeutic. În acest capitol vom insista numai asupra tratamentului imunotrop.

Așa cum arătam într-un capitol precedent (cap. 8) numai în boala cronică activă (HCA, CHA) este justificat tratamentul imunotrop, formele inactive (hepatita cronică persistentă și ciroza inactivă) nefăcînd obiectul unei astfel de terapii. Remodularea terapeutică necesită abordarea factorilor etiologici (virulicide), stimularea liniei T_s, depresarea liniilor celulare anticorpoformatoare (T_h, B, plasmocit) și citolitice. În stadiul actual putem interveni energic împotriva imunoagresiunii cu factori medicamentoși imunodepresivi (prednison, antimitotice), dar nu sînt înregistrate decît tentative, unele izbutite, de imunostimulare a T_s și de suprimare a virusurilor. Le vom aborda în ordinea posibilităților și valorii lor practice astfel:

a) prednisonul
b) azatioprina
c) prednison + azatioprină
d) levamisolul
e) factorul de transfer
f) interferonul
g) adeninarabinozidul.

Primele trei sînt imunodepresive, următoarele două imunostimulante și ultimele virulicide.

14.1. Prednisonul

Prednisonul a fost utilizat inițial — noi l-am introdus în 1960 (89) — în hepatita cronică drept medicament antiinflamator nespecific. Rezultatele favorabile obținute și ulterior cunoașterea substratului imunitar al afecțiunii au determinat folosirea lui în mod prelungit în formele active de boală (95). Astăzi este cunoscut efectul imunotrop al prednisonului, alături de cel antiinflamator, hormonal și metabolic.

14.1.1. Acțiunea prednisonului

Acțiunea se exercită prin derivatul său, prednisolon, transformare realizată la nivelul parenchimului

hepatic, chiar afectat de hepatită. Acţiunea sa imunotropă este limfopenizantă şi se exercită asupra limfocitului B (probabil şi asupra T_h) şi mai ales asupra activităţii anticorpoformatoare a plasmocitului; se obţine astfel reducerea titrului Ac, printre care şi anti-LSP. Împreună cu intervenţia sa asupra limfocitelor şi a altor celule citolitice se realizează reducerea infiltratului inflamator şi a agresiunii sale asupra parenchimului hepatic cu stoparea necrozelor (cap. 12).

Pe lîngă acţiunea sa imunodepresivă şi antiinflamatorie, prednisonul în dozele utilizate (mici şi mijlocii) exercită o acţiune metabolică şi hormonală propriu-zisă (hormon corticoid). Aşa cum am demonstrat în urmă cu 20 de ani (89; 90), cum s-a confirmat ulterior de către alţii, prednisonul are în dozele menţionate un efect anabolizant protidic hepatic, corectînd distrofia protidică hepatocitară şi încurajează refacerea celulară. De asemenea, cunoscuta insuficienţă corticosuprarenală semnalată în hepatite este într-o bună măsură corectată de prednison.

14.1.2. Indicaţii şi contraindicaţii

Prednisonul este indicat în toate tipurile şi formele de HCA definite ca atare (cap. 8). Se bucură de eficienţă deosebită formele de necroză întinsă şi alterarea stării generale, mai ales cele de etiologie virală. Singurele limitări sînt cele ale contraindicaţiilor. Chiar în dozele mici utilizate (10—20 mg/zi) prednisonul nu poate fi prescris la bolnavi care suferă şi de ulcer duodenal sau gastric activ, de diabet, de hipertensiune arterială, de infecţii cronice importante (pulmonare, renale, genitale etc.).

14.1.3. Posologia prednisonului

Dozele folosite de noi (100) şi de alţii (15; 25) variază între 10 şi 30 mg/zi, crescînd în unele perioade de scurtă durată (1—3 săptămîni) la 40—60 mg/zi. Doza de întreţinere a fost de 10—15 mg/zi, doză care „à la longue" ne-a dat rezultate bune şi ne-a ferit de efecte secundare. Durata a depăşit întotdeauna 2 ani (sub 1 an ameliorările sînt parţiale şi efemere), ajungînd în unele cazuri la 5—6 ani (100). Variaţia timpului de administrare şi a dozelor a fost determinată de valorile parametrilor histologici, imunologici şi biochimici, înregistrate periodic. Cu cît infiltratul limfoplasmocitar şi gamaglobulinemia (IgG în special) erau mai mari şi necroza hepatocitară (piecemeal necrosis) şi transaminazele serice mai importante, cu atît doza zilnică de prednison a fost mai ridicată şi durata tratamentului mai lungă.

De altfel, controlul periodic regulat al bolnavilor cu hepatopatii cronice active supuşi tratamentului, control bazat pe înregistrarea repetată a unor parametri evocatori pentru reacţia la medicament, a determinat individualizarea fiecărui caz în parte şi a hotărît eficienţa, inactivarea procesului. Acest control continuă şi după încetarea administrării prednisonului, în scopul surprinderii eventualelor reactivări ce determină reluarea tratamentului. Schematic, urmărirea periodică a bolnavilor sub tratament şi după încetarea sa s-a efectuat în observaţiile noastre trimestrial în primul an de boală, semestrial în al doilea, apoi anual. Parametrii au fost: clinici (astenia, greutatea,) imunologici (gamaglobulinemia, imunoglobulinemia, testul TBL şi ID la PHA în unele cazuri), funcţionali-biochimici (TGO/TGP, bilirubinemia, clearance-ul la BSP) şi

Scanned with OKEN Scanner

biofizici (scintigrama hepatosplenică). Puncţia-biopsie hepatică, ca şi testul BSP, scintigrama şi investigarea răspunsului imun celular au fost efectuate la 1—2 ani. Examenul histologic, cu componentele sale mezenchimală (imunologică) şi parenchimală (necroza), a fost hotărîtor pentru pornirea, menţinerea şi încetarea tratamentului; în monitorizarea bolnavilor, cuplul biochimic (corespunzător celui histologic) gamaglobulinemia + transaminazemia — suficient de bine corelate — au permis urmărirea reducerii imunoagresiunii sub tratament.

14.1.4. Efectele prednisonoterapiei

Efectele apreciate global au fost benefice la 3/4 din cazurile de HCA tratate indiferent de etiologie (15; 25; 100; 150). Experienţa noastră de mai bine de două decenii cu urmărirea bolnavilor între 3 şi 17 ani — înainte, în timpul tratamentului şi după încetarea sa — ne-a arătat că la sfîrşitul curei prednisonice de 24—72 luni 44,8% din HCA şi CHA au fost inactivate histologic şi biologic, iar alte 32,8% s-au ameliorat (fără a se fi inactivat complet) (100). După o observare postterapeutică de 12—168 de luni (în medie 4 ani) 56,7% din bolnavi au rămas în aceeaşi stare, iar 19,4% şi-au continuat ameliorarea (100). La discuţiile la „masa rotundă" privind tratamentul HCA desfăşurate la ultimul Congres mondial de gastroenterologie (Stockholm, 1982) se arăta că, faţă de 20% supravieţuitori printre bolnavi netrataţi, cei ce au primit prednison au supravieţuit în proporţie de 80% (141).

Din analiza dinamică în cursul tratamentului a diferiţilor parametri imunologici investigaţi — umorali şi histologici — reiese o corelaţie (concordanţă) între evoluţia acestora şi evoluţia generală a bolii, fapt care atestă patogenia imunitară a HCA. Astfel, răspunsul imun umoral, apreciat prin concentraţia serică a gamaglobulinelor şi imunoglobulinelor ca şi prin prezenţa acestora în ficat (imunofluorescenţă), tinde spre normalizare. Gamaglobulinemia a scăzut la jumătate (15), valorile foarte mari iniţial (de două ori normalul), caracterizînd 42% din bolnavi, au persistat la numai 27% dintre ei (100). Imunoglobulinemia de tip IgG mai ales a depăşit de 3 ori normalul la 83% din cazuri, pentru ca după tratament să persiste la asemenea valori numai la 17% (100). Imunofluorescenţa hepatică, marcînd prezenţa globulinelor în infiltratul hepatic, a dispărut sau diminuat după tratamentul la 2/3 din bolnavi cu HCA investigaţi prin tratarea secţiunilor de ficat extrase prin puncţie-biopsie cu ser antiglobulinic fluorescent (94). Este remarcabil faptul că la bolnavii la care anticorpogeneza a diminuat, infiltratul limfoplasmocitar din ficat s-a redus semnificativ, plasmocitele dispărînd (100). De notat că modificările umorale le preced pe cele histologice (25).

Răspunsul imun celular s-a modificat de semenea. T_s redus ca număr şi activitate în HCA a crescut de cîteva ori după prednisonoterapie; astfel, testul TBL la ConA a arătat valori mai ridicate, fără a ajunge însă la cele normale (54). La bolnavii trataţi de noi indicele TBL după stimulare cu PHA, PWM şi ConA a fost modificat terapeutic (12;101). O cercetare similară cu a noastră (60) a evidenţiat o corectare semnificativă prin prednison a activităţii supresoare. Se pare că prednisonul ajută prelimfocitele T_s defecte să treacă treapta de diferenţiere. De altfel, după preincubarea limfocitelor

Scanned with OKEN Scanner

prelevate de la bolnavi cu hepatopatii active în culturi cu prednison (la concentraţii realizate la bolnavi în timpul tratamentului cu 10 mg/zi) activitatea supresoare a acestora s-a ameliorat semnificativ (60). Citotoxicitatea limfocitelor testată pe culturi de hepatocite de iepure, semnificativ crescută în HCA, a scăzut după 6—24 de luni de tratament prednisonic la 2/3 din cazuri (normalizîndu-se chiar la jumătate din aceştia); este discutabil dacă efectul este datorat intervenţiei asupra limfocitelor citotoxice sau asupra anticorpogenezei de anti-LSP mediator (22).

14.1.5. Eşecuri şi complicaţii

Eşecurile prednisonoterapiei se înregistrează la circa 25% din cazuri, înţelegînd prin aceasta lipsa răspunsului la un tratament corect dozat şi susţinut. Imunograma nu este influenţată semnificativ şi durabil, aspectul histologic rămînînd nemodificat. Explicaţia ar putea fi dată de faptul că demodularea răspunsului imun nu este identică în toate HCA, pe de o parte, iar pe de alta nu toate limfocitele sînt înzestrate cu receptori prednisonici. Un loc deosebit îl ocupă determinismul genetic al dezorganizării reacţiei imunitare; hepatitele aşa-zis autoimune intră în această categorie. Este de asemenea de înţeles că atunci cînd leziunile parenchimului hepatic — distrofie şi mai ales necroză — sînt întinse şi insuficienţa hepatocitară manifestată major pe toate liniile, complicaţiile la distanţă şi capacitatea regenerativă redusă nu mai dau timp remodulării imune de a se produce. Complicaţiile tratamentului cu prednison, în afară de cele generate de nerespectarea contraindicaţiilor, sînt reduse astăzi ca frecvenţă şi ca intensitate. Modificările „cushingoide", acneea, diabetul ş.a. se întîlnesc în cîteva procente şi cedează la reducerea sau substituirea prednisonului.

14.2. Azatioprina

14.2.1. Acţiunea azatioprinei

Azatioprina, antimetabolit (antipurinic), acţionează asupra liniilor limfocitare, în proliferare intensă ce participă la imunoagresiune. Oprirea procesului lezional prin supresia directă a celulelor limfoide imunocompetente de către antimetabolit este într-o măsură asemănătoare cu intervenţia asupra proliferării celulelor limfoide neoplazice, de asemenea în mod special vulnerabile. Este posibil ca o clasă limfocitară ce se dezvoltă ca răspuns la un antigen dat să fie supresată şi chiar eliminată fără ca întregul ţesut limfoid să sufere (74).

Cunoscută mai ales sub numele de imuran, azatioprina a intrat în terapeutica imunopatiilor digestive în anii '60, după ce în prealabil îşi făcuse proba toleranţei şi eficienţei în prevenirea rejectării grefelor. Acţiunea imunotropă a azatioprinei în administrare cronică se exprimă, ca şi a prednisonului, prin reducerea anticorpogenezei. Concentraţia γ-globulinelor serice scade apreciabil (15; 25; 95) iar nivelul sanghin al Ig, IgG în special, revine la normal la circa 2/3 din cazuri (100). În acelaşi timp citotoxicitatea testată pe hepatocite de iepure la acelaşi bolnav scade după 6—24 luni de tratament (22). Comparaţia secţiunilor histologice de ficat pre- şi postterapeutic demonstrează, de asemenea, acţiunea antiimunoagresivă a azatioprinei. Într-o măsură similară

Scanned with OKEN Scanner

cu prednisonoterapia, se produce reducerea întinderii infiltratului limfoid şi diminuarea pînă la dispariţie a plasmocitelor, ca şi reducerea numărului celulelor Kupffer din infiltratul mezenchimal (100). Modificările imunitare ale intervenţiei azatioprinei încep să apară chiar după 6 luni de tratament, iar cele histologice nu mai devreme de un an. Procesul imunoagresiv este stăpînit de medicaţia azatioprinică, HCA putîndu-se stabiliza după minimum doi ani de la administrare. Deşi apar mai devreme decît cele histologice, modificările umorale revin mai tîrziu şi incomplet spre normal.

14.2.2. Indicaţii şi contraindicaţii

Indicaţiile şi contraindicaţiile imuranului sînt întrucîtva diferite de cele ale prednisonului. Dacă formele moderat active nu necesită medicaţie imunosupresoare, cele cu imunoagresiune ferm exprimată umoral şi histologic sînt cele care beneficiază din plin (cu condiţia ca necroza hepatocitară să nu fie prea întinsă). În HCA cu lipodistrofie se preferă imuranul, după cum în cele cu distrofie hepatocitară proteinică este oportun prednisonul. Ca şi la prednison, nici la imuran nu se obţin rezultate semnificative în ciroza biliară. Intră, de asemenea, în indicaţiile azatioprinei hepatopatiile cronice active cu contraindicaţii la cortizonice (ulcer, diabet, acnee, hirsutism etc.). În cazurile cu leucopenie sub 3 000 de leucocite/mm³ se evită introducerea imuranului.

14.2.3. Posologia azatioprinei

Posologia se bazează pe eficienţa tratamentului de lungă durată cu doze mici şi mijlocii : 1,5—2 mg/kgc/zi timp de cel puţin doi ani. Dinamica dozelor este în funcţie de intensitatea procesului imunoagresiv şi toleranţa bolnavului. Astfel, sînt cazuri cînd debutul tratamentului se face cu doze mai mari, 2,5—3,5 mg/kgc/zi, reducîndu-se apoi, în 2—3 săptămîni, la o doză de întreţinere eficientă şi lipsită de accidente. În experienţa noastră, dozele zilnice nu au depăşit 150 mg/zi, fiind de cele mai multe ori de 100 mg/zi (100).

Durata, ca şi controlul răspunsului la tratament sînt similare cu cele ale prednisonului. Trimestrial în primul an şi apoi semestrial s-au înregistrat gamaglobulinemia şi imunoglobulinemia, exprimînd răspunsul imun umoral şi anual (uneori mai rar), răspunsul imun celular prin testul TBL în culturi şi prin histogramă obţinută prin PBH ; elementele parametrilor imunitari au fost dublate de cei morfofuncţionali hepatocitari (100). În plus, pentru a evita leucopenia, s-a apreciat după 7 şi 30 de zile de la debut şi apoi periodic modificarea leucogramei.

14.2.4. Efectele azatioprinei

Eficienţa tratamentului asupra răspunsului imun umoral începe să se exprime după 6—12 luni, iar asupra celui celular după 1—2 ani. Modificările ameliorative histologice hepatice apar ulterior celor umorale, iar inactivarea procesului nu se realizează înainte de doi ani, necesitînd uneori 3—4 ani de tratament (95). De altfel, în experienţa noastră dinamica bolii sub azatioprină este destul de asemănătoare cu evoluţia ei sub prednisonoterapie.

14.2.5. Eşecuri şi complicaţii

Complicaţiile tratamentului cu azatioprină în dozele şi durata indicate mai sus sînt relativ rare — sub 5% — şi lipsite de gravitate. Dacă se depăşeşte cantitatea de 2,5 mg/

Scanned with OKEN Scanner

kgc/zi în mod prelungit pot apare leucopenii importante şi infecţii greu de combătut; proporţia depăşeşte 15% (15). Leucopeniile observate de noi au coborît rar sub 3 000 leucocite/mm³ şi au fost rapid reversibile după întreruperea temporară a azatioprinei; anemie şi trombocitopenii medicamentoase nu am înregistrat. Trebuie ţinut seama că nu rareori complicaţiile care survin în cursul tratamentului — citopenii sanghine, hemoragii grave, ictere grave (necroze, colestaza), encefalopatie hepatoportală — constituie manifestări importante ale bolii hepatice însăşi, nestăpînite prin tratament. Cercetările noastre experimentale (şobolani sănătoşi sau cu ficat toxic) ne-au arătat buna toleranţă hepatică a azatioprinei (93).

14.3. Prednison + azatioprină

Tratamentul mixt prednison + azatioprină întruneşte calităţile şi reduce dezavantajele fiecăruia din componente în parte. De aceea, la ultimul Congres mondial de gastroenterologie (Stockholm, 1982) s-a apreciat că aceasta este formula optimă de abordare terapeutică a hepatopatiilor active. Proporţia inactivărilor procesului imunoagresiv sau a reducerii sale depăşeşte 2/3 din cazuri. Toleranţa este foarte bună, complicaţiile sînt rare, „vindecarea" este durabilă, supravieţuirile depăşesc semnificativ proporţia bolnavilor netrataţi. Este foarte probabil că acţiunea imunotropă benefică a tratamentului mixt este mai mare decît suma acţiunilor fiecăruia în parte.

14.3.1. Avantaje, indicaţii

Indicaţiile tratamentului mixt sînt mai largi, deoarece doza zilnică atît a prednisonului cît şi a azatioprinei se reduce la circa jumătate. Rămîn net în afara acestei formule terapeutice: infecţiile manifeste nestăpînite prin antibiotice, diabetul franc, ulcerul gastric şi duodenal în perioadă activă sau complicat. Hepatita cronică moderat sau intens activă, cu sau fără restructurare cirotică, îşi poate găsi astfel o rezolvare terapeutică. Remodularea imună este realizată în bună măsură şi are o durată apreciabilă.

14.3.2. Posologie

Posologia, în majoritatea cazurilor, este de 10 mg prednison şi 50 mg azatioprină zilnic pe o perioadă minimă de doi ani. Desigur, creşterea cu 50% a unuia dintre droguri sau chiar a amîndorura pentru unele intervale de 2—4 săptămîni sau pe o perioadă mai lungă, în cazurile intens active, este o necesitate dictată de forma şi momentul evolutiv al bolii. În funcţie de reactivitate şi toleranţă, în decursul tratamentului se poate suprima pentru un timp unul din medicamente, bineînţeles acomodînd doza celuilalt. Investigarea periodică a bolnavilor este obligatorie atît sub tratament, cît şi 6—12 luni de la încetarea sa. Evoluţia reacţiei imunitare (umorale şi celulare), schimbarea tabloului histologic (PBH repetate), variaţiile tabloului clinicofuncţional sînt elementele informaţionale care determină creşterea, descreşterea, încetarea sau reluarea tratamentului.

14.3.3. Eficienţă

Eficienţa tratamentului mixt prednison + azatioprină se apreciază faţă de martor netratat dacă se poate prin metoda dublu-orb. Reducerea imunoagresiunii pînă la inac-

Scanned with OKEN Scanner

tivarea procesului hepatitic în urma remodulării răspunsului imun se realizează în proporţii variabile de 65—75%. Încă în 1974, apreciind rezultatele imediate după 2—4 ani de administrare a prednisonului combinat cu azatioprina, am constatat scăderea imunoglobulinelor la 58%, (în proba dublu-orb la 45% din martori a crescut), reducerea imunofluorescenţei hepatice (secţiuni tratate cu ser antiglobulinic fluorescent) la 82%, ameliorarea indicelui histologic la 60% (la martori agravări la 72%) şi a celui funcţional hepatic la 55% (la martori agravări la 61%) (95). În decursul anilor următori s-a continuat administrarea tratamentului, ajungîndu-se în unele cazuri la 6 ani; apoi după înregistrarea rezultatelor imediate s-a continuat investigarea periodică timp de 1—14 ani. Inactivările şi ameliorările au caracterizat 3/4 din cazurile observate (100). Rezultate similare au fost consemnate recent în ţară (15) şi străinătate (25).

14.4. Levamisolul

Levamisolul, ale cărui acţiuni antimitotice au fost remarcate întîmplător în cursul tratamentului antiparazitar, a fost încercat şi în hepatitele cronice active. Rezultatele au fost iniţial optimiste; pe un grup de 35 de cazuri s-au obţinut ameliorări ale tabloului histologic la 15 bolnavi (114). După semnalizări contradictorii, la Congresul mondial de gastroenterologie (1982) au fost prezentate rezultatele unui studiu realizat prin metoda dublu-orb; nu s-au constatat diferenţe între bolnavii ce au primit placebo şi cei cărora li s-a administrat levamisol (103). Medicamentul a fost folosit în doza de 150 mg/zi, două zile pe săptămînă în tratament cronic. Îndoiala asupra eficienţei sale şi toxicitatea preparatului au redus utilizarea sa în HCA (141).

14.5. Factorul de transfer

Factorul de transfer, extras leucocitar de la sănătoşi sau convalescenţi de hepatită acută B, a fost utilizat şi în tratamentul HCA. Administrat la două săptămîni timp de 3—6 luni în doză de 2U TFdh, extractul a produs ameliorări clinicofuncţionale şi histologice la 2/3 din cazuri. Antigenemia nu s-a modificat (77; 108). Factorul de transfer are atît activitate imunotropă, cît şi virulicidă; prima se exprimă prin creşterea răspunsului imun celular.

14.6. Interferonul

Interferonul, virulicid şi imunosupresor de origine limfocitară sau fibroblastică, a fost introdus în tratamentul hepatitelor acute şi cronice active cu AgHBs (99). Interferonul leucocitar administrat intramuscular la 7 zile în doză de 10^7U timp de cîteva săptămîni a determinat scăderea ADN-polimerazei şi dispariţia mai întîi a AgHBe apoi a AgHBs (56; 64). Concomitent s-a produs o ameliorare pasageră clinicofuncţională şi histologică (56).

14.7. Adeninarabinozidul

Adeninarabinozidul (ARA-A, Vidarabine), medicament cu acţiune antivirală prin substituţia unor nucleotide, a intrat recent în terapeutica

Scanned with OKEN Scanner

hepatitelor cronice virale B. La ultimul Congres mondial de gastroenterologie (Stockholm, 1982) s-a demonstrat că ARA-A inhibă replicarea virală (inhibiţia ADN-polimerazei, conversia AgHBe în AcHBe, reducerea titrului AgHBs). Inhibiţia se produce după administrarea intravenoasă timp de 10—20 de zile a dozei de 10—15 mg/kgc/zi. După 6 luni de tratament se produc ameliorări funcţionale şi histologice hepatice (154). Deşi bine tolerat şi eficient în timpul administrării, acţiunea încetează la oprirea sa, revenindu-se la status-ul precedent tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

15. Tratamentul gastritelor cronice atrofice

Alterarea structurilor și a funcționalității secretorii gastrice în urma intervenției Ac anticelulari în cadrul imunopatogeniei gastritei cronice atrofice constituie un proces de lungă durată. Încadrarea sa în patologie sau în ontogenie este îngreuiată, pe de o parte, de faptul că între anumite limite procesul se produce cu atît mai frecvent cu cît vîrsta subiectului este mai înaintată și, pe altă parte, suferințele lui sînt de cele mai multe ori absente. În aceste condiții, motivațiile intervenției terapeutice sînt discutabile. Ele pot fi reținute numai în două situații : cînd gastrita cronică atrofică se complică sau este întovărășită cu malabsorbția vitaminei B_{12} ; cînd evoluția spre stadiul de atrofie gastrică determină insuficiențe digestive funcționale necompensate de intestin. În aceste situații avem de fapt de-a face cu tratamente substitutive : tratamentul anemiei Biermer, tratamentul maldigestiei gastrice.

15.1. Tratamentul imunotrop

În ambele situații, de regulă, sancționarea terapeutică a acestei afecțiuni de patogenie imunitară nu este totuși cea imunotropă. Tentativa de a introduce prednisonoterapia și în aceste imunoafecțiuni digestive cronice este oprită atît de eficiența tratamentului substitutiv, cît și de posibilitatea producerii efectelor secundare cortizonice. Unele cercetări experimentale, ca și încercările clinice au demonstrat că într-un anumit stadiu evolutiv prednisonul determină, într-un timp relativ scurt, reapariția secreției clorhidropeptice ; ea persistă atîta timp cît se administrează prednisonul.

15.2. Tratamentul substitutiv

Tratamentul substitutiv este indicat numai în acele gastrite cronice care determină complicații la distanță ale maldigestiei sau malabsorbției gastrice.

15.2.1. Acid clorhidric- pepsină

Administrarea cronică a preparatelor de acid clorhidric și pepsină nu izbutește, chiar în doze mari, să înlocuiască secreția gastrică normală din 24 de ore. Ele reușesc mai curînd să asigure unul din excitantele naturale ale producerii secreției enterale și pancreatice și prin aceasta să prevină maldigestia. De obicei însă celelalte mecanisme de reglare asigură digestia intestinală în absența secreției gastrice clorhidro-peptice. Rațiunea preparatelor respective este

Scanned with OKEN Scanner

şi aceea de a preveni ascensiunea florei intestinale cu toate complicaţiile ei.

15.2.2. Cobalamină

Tratamentul periodic cu vitamină B_{12} în gastritele cronice întovărăşite de anemie Biermer este justificat de imunoagresiunea asupra celulelor gastrice secretante de factor intrinsec. Cum procesul este practic ireversibil, vitaminoterapia este permanentă pentru a preveni recidiva anemiei.

Scanned with OKEN Scanner

16. Tratamentul enteropatiei glutenice

Avînd la bază un factor toxic — α-gliadina din glutenul alimentar — declanşat de o carenţă enzimatică enterală şi o demodulare a răspunsului imun cu imunoagresiune enterală, ambele determinate genetic, mecanismul patogenic al enteropatiei glutenice conduce spre atrofie intestinală cu malabsorbţie şi denutriţie consecutive. Evoluţia bolii este lungă, la început latentă clinic, apoi mascată şi ulterior dramatică. În aceste condiţii, dificultăţile de diagnostic variază cu momentul evolutiv, iar tratamentul cu forma clinică şi complicaţiile sale. Punctele de atac posibil sînt pe un prim plan glutenul, ce generează anticorpi mediatori, şi o activitate anticorpogenetică şi catabolică crescută, realizînd împreună imunoagresiunea şi pe plan secund malabsorbţia şi factorii septico-toxici nutriţionali de însoţire.

16.1. Tratamentul de excludere

Tratamentul de excludere a glutenului constituie primul gest terapeutic. Dificultatea de a se realiza o alimentaţie lipsită de produsele de grîu, secară şi orz nu este insurmontabilă. Orezul, porumbul, soia, cartoful pot substitui masa curentă de făinoase. Concomitent sînt reduse alimentele cu amprentă celulozică bogată, ca şi cele care, după observarea bolnavului, nu sînt tolerate, exacerbînd diareea (crudităţi, fructe, lapte dulce etc.). Efectele dietoterapiei de excludere sînt remarcabile în formele incipiente şi uşoare de boală. Dacă dietoterapia nu este întovărăşită de factori corectori ai complicaţiilor, eficienţa ei întîrzie să apară. Deşi uneori spectaculare după cîteva zile, ameliorările se înregistrează în cîteva săptămîni şi sînt durabile. Tentativele de reintroducere a glutenului în cantităţi moderate în alimentaţie, după cîţiva ani de stabilizare, deşi uneori fructuoasă, produc deseori recidive. Este interesant de remarcat că titrul Ac antigluten (apreciat cu ELISA) este semnificativ crescut în cursul bolii şi scade în timpul tratamentului (123). Ameliorarea produsă de excluderea glutenului din alimentaţie nu este concordantă pe plan clinic (diareea), biochimic (steatoreea) şi histologic (atrofia, infiltratul limfoplasmocitar), ea apărînd în ordinea citată.

16.2. Prednisonoterapia

Terapia cu prednison este indicată numai în cazurile grave, intricate, în care procesul imunoagresiv — atrofic şi malabsorbtiv — denutriţie sînt avansate şi cu răsunet la distanţă. Intervenţia prednisonului se face, ca şi în alte procese din imuno-

Scanned with OKEN Scanner

patologia digestivă, asupra dezechilibrului limfocitelor $T_h - T_s$ și asupra acțiunii citolitice. Reducîndu-se imunoagresiunea și procesul inflamator submucos, se favorizează regenerarea enterocitară.

16.3. Terapia antiinfecțioasă

Antibiotice sau chimioterapice se introduc în formele complicate prin exacerbarea florei intestinale. Factorul bacterian prin intervenția sa atît asupra conținutului intestinal (săruri biliare, grăsimi, celuloză), cît și asupra mucoasei enterale deja afectate (inflamație, necroză) agravează leziunile primare și complică enteropatia. Antibioticele cu spectru larg (tetracicline), dezinfectantele intestinale (mexaform, saprosan) administrate prelungit, deseori împreună cu prednisonul, întrerup cercuri vicioase patogenice și alături de regimul fără gluten aduc rezolvarea terapeutică.

16.4. Reechilibrarea nutrițională

Reechilibrarea nutrițională este necesară mai ales în cazurile vechi, complicate în care s-au produs importante dezechilibre nutriționale. Regimul alimentar trebuie să fie treptat hipercaloric și hiperprotidic (dar hipolipidic). Cînd este asociată hipoproteinemia se recurge la alimentația parenterală cu acizi aminați esențiali, hidrolizate de proteine, acizi grași cu lanț scurt și mediu de carbon. În cazuri grave cu depleție hidroelectrolitică, în care se impune terapia de urgență, se instalează perfuziile (ser fiziologic, K, Mg, Ca) sub monitorizare (ionogramă, hematocrit, electrocardiogramă). Diversele carențe vitaminice se cer de asemenea compensate în cadrul programului nutrițional de lungă durată.

Tratamentul enteropatiei glutenice are caracter patogenetic și sindromatic, vizînd direct sau indirect restabilirea funcțiilor mucoasei enterale distrofoatrofice; el este individualizat, în funcție de forma de boală și momentul evolutiv și complexează variați factori terapeutici cu ponderi diferite. Factorul de bază este încă, în momentul actual, excluderea glutenului din alimentație.

Scanned with OKEN Scanner

17. Tratamentul colitelor cronice nespecifice

17.1 Motivarea terapiei

Prezentarea în același capitol a tratamentului atît al rectocolitelor ulceroase, cît și al enterocolitei granulomatoase (boala Crohn) este determinată de demonstrarea în ultima vreme a unor înlănțuiri patogenice similare (vezi cap. 10) și de folosirea unor agenți terapeutici comuni. Reamintim definiția bolii și revenim schematic asupra patogeniei pentru a motiva mai explicit atitudinea terapeutică. Colita ulceroasă (CU) este o boală inflamatorie și ulceroasă a colonului și rectului, caracterizată clinic prin rectoragii, diaree, crampe abdominale, anorexie și pierdere în greutate; tabloul histologic lezional nu este specific, chiar dacă cuprinde ulcerații, abcese criptice, distorsionarea criptelor și infiltrarea limfocitelor, plasmocitelor, polinuclearelor. Boala Crohn (BC) este inflamația subacută sau cronică a tractului digestiv de la gură la anus, dar mai ales a regiunilor ileocecale și anorectale și se exprimă clinic prin febră, diaree, crampe abdominale și slăbire. Inflamația este focală, cu microeroziuni, ulcerații-fisuri, agregate limfoide proeminente, dilatarea limfocitelor submucoasei și un pronunțat infiltrat cu celule rotunde și polimorfonucleare. Sînt comune afectarea multifocală a colonului, evoluția cronică progresivă cu remisiuni și recidive, alterarea stării generale, prezența manifestărilor imunitare umorale și lezionale și a celor toxicoseptice. Cercetările au evidențiat cu cu pregnanță particularitățile genetice, sensul modificărilor reacției imunitare și inflamatorii, prezența factorului infecțios.

Este evident că orice ipoteză patogenetică a acestor afecțiuni inflamatorii cronice nespecifice trebuie să cuprindă interacțiunea dintre agenții externi, reacțiile gazdei și influențele genetice. Atît colita ulceroasă, cît și boala Crohn sînt prototipuri ale unui singur proces morbid, diferitele manifestări tisulare fiind determinate de locul reacției imunitare, natura antigenului și status-ul genetic. Agenții externi — microbieni, virali sau alimentari — și interacțiunile dintre aceștia și organism pot explica diferitele trăsături imune ale bolilor.

Factorii bacterieni sau alimentari, prezenți în mod obișnuit în intestin, încep să sensibilizeze gazda la Ag încă din perioada colonizării bacteriene a tubului digestiv și înaintea maturării sistemului imun secretor (al mucoaselor). Toți indivizii se sensibilizează la aceste Ag, dar factorii genetici îngăduie o hipersensibilizare potențială dăunătoare numai la unii; aceștia vor fi înfierați cu riscul dezvoltării ulterioare a unei colite ce se va manifesta odată cu creșterea permeabilității mucoasei la Ag invadante. Natura și calitatea

Scanned with OKEN Scanner

Ag, răspunsul imun al individului, locul agresiunii şi influenţele genetice determină tipul bolii: colită ulceroasă sau granulomatoasă. Declanşarea poate fi făcută de intervenţia unei boli virale sau bacteriene, de acţiunea intempestivă a unui medicament, de producerea unei ischemii sau de stress.

Tratamentul colitelor cronice nespecifice va viza deci corectarea reacţiei imunitare — remodularea răspunsului — , reducerea procesului inflamator, îngrădirea factorului bacterian, acomodarea alimentară, combaterea complicaţiilor. Îmbinarea factorilor terapeutici, alegerea momentului de intervenţie, durata tratamentului se particularizează cu boala — colita ulceroasă sau boala Crohn — şi momentul evolutiv.

17.2. Tratamentul imunotrop

Imunoagresiunea, rezultat al demodulării răspunsului imunitar, intricînd aspecte diferite după boală — colita ulceroasă sau boala Crohn — cuprinde atît anticorpogeneza exagerată, cît şi activitatea citolitică crescută. Agenţi terapeutici cei mai frecvenţi folosiţi sînt cortizonul (prednison, prednisolon, hidrocortizon etc.) şi 6-mercaptopurina (azatioprina); se poate menţiona şi componenta imunodepresivă a salicilazosulfapiridinei (5-ASA).

17.2.1. Cortizonicele

Cortizonicele, în primul rînd prednisonul, sînt indicate şi folosite amplu mai ales în colita ulceroasă, dar şi în boala Crohn, îndeosebi în puseurile hiperactive. Prednisonul, 40—60 mg/zi, sau în zile alternative (în cazul apariţiei efectelor secundare) influenţează rapid şi favorabil procesul. Doza se reduce treptat în funcţie de rezultate şi reacţii, menţinîndu-se cîteva săptămîni la 10—20 mg/zi (85) şi se întrerupe odată cu remisiunea. În cazurile grave, cu importantă afectare a stării generale, se recurge la administrarea parenterală (ACTH 25 mg în perfuzii i.v. cu 250 ml ser glucozat, de 1—2 ori pe zi sau i.m. 75 mg × 3).

Tratamentul local în cazul rectitelor, cu prednisolon nerezorbabil (prednisolon-metasulfobenzoat de sodiu sau prednisolon-21-fosfat) sau cu hidrocortizon are urmări favorabile (62). Microclismele medicamentoase conţinînd 100 mg dihidrocortizon sau hemisuccinat de hidrocortizon în 120 ml apă sau ser fiziologic se administrează încet, la început de două ori pe zi, apoi zilnic odată, la două zile, de două ori pe săptămînă, pînă la întrerupere. Efectele mai prompte şi mai bune în CU nu sînt de durată, iar recidivele nu sînt prevenite.

17.2.2. Azatioprina

Azatioprina, folosită atît în CU cît şi în BC, a generat opinii contradictorii. De la rezultate favorabile la 2/3 din cazuri după 3—4 luni de tratament (109), pînă la rezultate similare cu ale placebo-ului se înscriu proeente variabile (62). Administrată în doză de 50 — 150 mg/zi timp de peste un an, azatioprina singură sau asociată cu prednisonul a redus indicele de activitate în BC şi a prelungit la 1—2 ani perioadele de remisiune în CU. Este indicată mai ales în formele grave de BC cu localizare intestinală. Deşi cortizonul şi azatioprina reduc prin acţiunea lor imunosupresoare atît citoliza, cît şi anticorpogeneza proprii imunoagresiunii, rezultatele obţinute în

Scanned with OKEN Scanner

urma administrării lor nu cuprind decît o parte din cazurile tratate atît în privinţa retrocedării perioadelor active, cît şi în prevenirea recidivelor.

17.2.3. Levamisolul

Levamisolul — ca şi alte imunostimulante, interferon, factor de de transfer, BCG — a fost încercat în terapia colitelor cronice nespecifice cu rezultate încă nesemnificative; se pare că în BC levamisolul produce ameliorări. Sînt însă necesare cercetări desfăşurate pe o perioadă lungă cu metode adecvate pentru a stabili valoarea.

17.3. Tratamentul antiinfecţios

17.3.1. Salazopirina

Produsă la Stockholm printr-o colaborare dintre Karolinska şi Pharmacia, salazopirina — salicilsulfapiridina — a depăşit cu mult două decenii de aplicare în CU şi ulterior în BC. Cercetările efectuate şi experienţa acumulată au validat indicaţia sa terapeutică în colitele cronice nespecifice, atît în combaterea perioadelor active, cît şi în prevenirea recidivelor (62). Valoarea constă în dubla ei acţiune: antibacteriană şi imunodepresivă. Sub acţiunea florei bacteriene intestinale salazopirina se scindează în acid-5-amino-salicilic (5-ASA) şi sulfapiridină (SP), eliberată în lumenul colonului. Sulfapiridina exercită un efect antimicrobian, reducînd flora anaerobă. Prin componenta sa 5-ASA, salazopirina exercită o acţiune toxică specifică asupra limfocitelor (antifolică); sînt afectate în special leucocitele B, în ce priveşte numărul, mobilitatea şi anticorpogeneza (120). Acţiunilor antimicrobiene şi imunodepresive ale salazopirinei li se adaugă acţiunea antiinflamatoare şi de protecţie a mucoasei intestinale cu efect asupra rezorbţiei apei şi electroliţilor. În cursul tratamentului scade activitatea prostaglandinsintetazei, eliberarea prostaglandinelor E_2 şi F_2 din mucoasa rectală, ca şi a prostaciclinei şi metaboliţilor (62). 5-ASA blochează migrarea celulelor în aria inflamaţiei.

Posologia iniţială a salazopirinei este de 3—4 g zilnic, iar cea de întreţinere de lungă durată de 2 g/zi. În colita ulceroasă se obţin rezultate remarcabile atît în reducerea perioadelor active, 80% remisiuni sau ameliorări, cît şi în prevenirea recidivelor; faţă de placebo, sub care după 3 ani 60% din bolnavi recidivează, după salazopirină 87% rămîn în remisiune. În BC, mai ales în localizările colonice, salazopirina produce de asemenea ameliorări care apar din primele săptămîni şi ating maximum la 6—8 săptămîni, persistînd o lungă perioadă (dar mai scurtă decît în CU); efectul de prevenire a recidivelor în BC este însă discutabil (85).

17.3.2. Metronidazolul

Metronidazolul a intrat în arsenalul terapeutic al BC în ultimii ani. Într-un studiu multicentric, autorii arată că administrarea unor doze slabe (0,4 g × 2/zi) este tot atît de eficace ca şi 3 g de salazopirină, atît în localizările ileale, cît şi în cele colonice, dar mai ales în ultima; în unele cazuri de BC rezistente la salazopirină, metronidazolul a fost eficient (85). Durata tratamentului a depăşit 6 luni în multe încercări, ajungînd în unele la peste un an;

Scanned with OKEN Scanner

întreruperea sa a fost urmată însă de recidive.

17.4. Tratamentul mixt

Înmănuncherea unui agent imunodepresiv cu unul antibacterian aduce cele mai bune rezultate atît în CU, cît şi în BC, atît în tratamentul de atac, cît şi în cel de întreţinere.

17.4.1. Prednison—salazopirină

Cea mai frecventă asociere este prednison+salazopirină; folosirea lor în doze de întreţinere (10—15 mg/zi, 2 g/zi) aduce şi cele mai lungi remisiuni, mai ales în CU, dar şi în BC cu localizare colonică. Concluziile studiului efectuat în S.U.A. de National Cooperative Crohn's Disease Study în 14 centre estimează că asocierea prednison+salazopirină întrece placebo în BC activă; asocierea nu este superioară prednisonului singur în BC. Prednisonul + salazopirina nu previn recidivele mai mult decît placebo; la BC în remisiune continuarea terapiei steroidice nu pare superioară placebo-ului (62).

17.4.2. Prednison — azatioprină

Asocierea azatioprinei la prednison îşi găseşte indicaţia îndeosebi în colitele cronice în care apar efecte secundare la doze mari de prednison sau la care acesta are contraindicaţii relative; introducerea a 1,0—1,5 mg/kgc/zi de azatioprină permite reducerea la jumătate a dozei zilnice de prednison. Formula este recomandabilă mai ales în BC cu localizări multiple ileocolonice sau cu recidive postoperatorii.

În ultimul timp se foloseşte şi asocierea prednisonului cu metronidazolul, mai ales în BC complicată cu fistule perianale.

17.5. Tratamentul dietetic

Tratamentul dietetic şi reechilibrarea nutriţională sînt determinate pe de o parte de permeabilitatea crescută a mucoasei intestinale la diferite fracţiuni alimentare ce pot căpăta caracter antigenic şi pe de altă parte de insuficienţa secretorie digestivă, de dezechilibrul insorbţie-exorbţie şi de maldigestia-malabsorbţia consecutivă. Deseori, reechilibrarea nutriţională este cel mai important gest terapeutic, cu atît mai mult cu cît condiţionează şi indirect eficienţa terapiei imunotrope şi antibacteriene prin restaurarea capacităţii biologice a mucoasei intestinale. În principiu, regimul alimentar trebuie să fie hipercaloric (minimum 3000 cal), hiperprotidic (115—120 g protide), hipolipidic (în prezenţa steatoreei) şi sărac în reziduuri celulozice.

Deficienţele nutriţionale multiple se întîlnesc de regulă în colitele cronice nespecifice, mai ales în boala Crohn; în cazurile deosebit de grave, tratamentul include preparate izotonice absorbabile de aminoacizi, glucoză, grăsimi, săruri minerale şi vitamine administrate pe gură sau în unele cazuri pe sondă. Hiperalimentaţia parenterală prin cateterizare venoasă cuprinde soluţii hipertonice de glucoză, aminoacizi, electroliţi şi vitamine suplimentate de perfuzii de lipide. Efectele reechilibrării nutriţionale se răsfrîng asupra activităţii procesului morbid, diminuării secreţiilor şi motilităţii intestinale, restabilirii imunocompetenţei şi reducerii stimulării antigenice (alimentare şi bacteriene).

Scanned with OKEN Scanner

17.6. Tratamentul chirurgical

În colita ulceroasă chirurgia intervine în complicaţiile majore sau în lipsa de răspuns la tratamentul medical. Intervenţia obişnuită este colectomia şi ileostomia. În boala Crohn indicaţiile operatorii sînt influenţate de sediul afecţiunii; în ileită sau ileocolită aproape jumătate din bolnavi sînt operaţi pentru „apendicită acută", ocluzie intestinală, perforaţie, fistule intestinale, supuraţie perirectală etc. Procedeul uzual este rezecţie intestinală limitată şi anastomoză, pentru localizarea intestinală, şi colectomia cu ileostomie convenţională, colectomie segmentară cu anastomoză, inclusiv colectomie subtotală în localizările colonice (62). În BC recidivele postoperatorii sînt relativ frecvente şi variază între 15 şi 40%; ele ar putea fi reduse prin administrarea în continuare a salazopirinei sau metronidazolului.

Scanned with OKEN Scanner

18. Tactica generală terapeutică

În imunopatologia digestivă, modelul dominant patogenic primar este imunoagresiunea asupra epiteliului digestiv cu infiltrat — distrofie, necroză; înlănţuirile patogenetice secundare afectează secreţia, digestia, absorbţia, ecologia lumenală, iar cele terţiare metabolismul, nutriţia. În aceste condiţii, terapeutica trebuie să se desfăşoare pe toate planurile; actualmente izbuteşte însă numai parţial, fie din cunoaştere şi înţelegere incomplete, fie din lipsa mijloacelor eficiente. Factorii terapeutici la rîndul lor au fiecare latura lor nocivă; graniţa eficienţă-nocivitate este schimbătoare, în funcţie de individ, formă de boală, moment evolutiv, cantitate, cale şi durată de administrare.

Suprafaţa enormă a epiteliului digestiv şi rapiditatea de înnoire a elementelor sale are o pondere deosebită în prognostic, inclusiv în eficienţa actelor terapeutice. Chiar dacă numai anumite zone îşi exprimă manifest suferinţa, restul nu rămîne neafectat; chiar dacă anumiţi factori terapeutici se adresează unor zone şi procese afectate, ei nu rămîn fără influenţă asupra restului sistemului (imunologic, digestiv sau metabolic).

Astfel stînd lucrurile, tactica generală terapeutică în bolile grupate în imunopatologia digestivă trebuie să ţină seama, în fiecare moment al evoluţiei şi cu introducerea fiecărui factor terapeutic, de:

— ponderea componentei imune, variaţiile şi înlănţuirile sale patogenetice;

— complexarea şi integrarea terapeutică, vizînd concomitent sistemele imunitar, digestiv, nutriţional;

— acomodarea posologiei între eficient şi nociv în contextul şi momentul administrării;

— integrarea factorului timp, pre-, intra- şi postintervenţie (durata şi programul);

— prevederea şi prevenirea recidivelor;

— raportul risc-beneficiu.

18.1. Ponderea componentei imune în terapeutică

Dacă în patogenia bolilor prezentate componenta imună este primară şi esenţială, în terapeutica actuală abordarea lor nu este întotdeauna şi prioritar imunotropă. Iată, de exemplu, în gastrita cronică atrofică însoţită de anemie Biermer — boală în care celulele secretante de factor intrinsec, printre altele, sînt distruse prin imunoagresiune — este mai eficient şi lipsit de riscuri tratamentul substitutiv cu vitamină B_{12}. De asemenea, în enteropatia glutenică se intervine imunotrop, dar nu pentru a depresa imunoagresiunea, ci

Scanned with OKEN Scanner

pentru a o preveni prin eliminarea din alimentaţie a antigenului conţinut în gluten.

În schimb în hepatita cronică activă sau colita ulceroasă în puseu, intervenţia esenţială este imunodepresia terapeutică, în prima fiind o condiţie sine qua non a tratamentului; în acelaşi timp, dar nu pe acelaşi plan, se alătură şi terapeutica de organ pe lîngă cea de sistem. Cînd factorul declanşator „antigenizant", factorul infecţios, este neutralizabil (ca în colita ulceroasă), terapeutica antimicrobiană dublează sau o alternează pe cea imunodepresivă.

Cînd leziunile au căpătat o mare extensie şi intensitate şi răsunetul lor metabolic sau nutriţional este dominant, intervenţia imunotropă însăşi are o eficienţă scăzută. Măsurile terapeutice vizînd echilibrarea nutriţională primează.

Tratamentul imunodepresiv, cu particularizările de agent medicamentos şi posologie izvorîte din experienţa în boala respectivă, are deci o pondere variabilă; el nu poate fi cuprins într-o formulă universal valabilă. Chiar la aceeaşi boală şi acelaşi bolnav ponderea componentelor imune variază cu momentul evolutiv şi contextul patogenic. Iată, de exemplu, în colita ulceroasă prednisonul este introdus şi menţinut în perioadele active, lăsînd apoi procesul imunopatogen, în perioadele de remisiune, să fie neutralizat de acţiunea imunodepresivă a salazopirinei (5-ASA); alteori este folosită numai acţiunea locală a cortizonului.

Ponderea componentei imune capătă expresii diferite prin combinarea mai multor agenţi imunotropi. În tratamentul HCA, de exemplu, se recomandă tot mai frecvent administrarea asociată cu adresă imunitară similară: prednison şi azatioprină. Eficienţa combinaţiei este mai mare decît suma eficienţelor fiecăruia în parte. Mai mult decît atît, prednisonul corectează distrofia hepatocitară, făcînd celula mai puţin sensibilă la acţiunea toxică a azatioprinei, iar aceasta din urmă, permiţînd reducerea dozei de prednison, elimină sau diminuă efectele secundare ale acestuia.

18.2. Complexarea terapeutică

Comentariul nostru nu reia problematica subcapitolului precedent, ci caută să demonstreze necesitatea tactică a îmbinării acţiunii factorilor imunotropi cu factorii de echilibrare funcţională a organismului sau de corectare a devierilor metabolice.

Tratamentul colitelor cronice nespecifice în activitate nu poate fi conceput fără includerea factorilor antibacterieni (salazopirină, metronidazol, antibiotice), a celor de combatere a diareelor, a perfuziilor de restabilire a homeostaziei hidroelectrolitice şi a prescripţiilor dietetice adecvate. De asemenea, rezolvarea terapeutică a bolnavilor cu hepatopatii cronice active include corectarea anemiilor secundare, a eventualei encefalopatii hepatoportale, a sindromului portal (în cazul cirozelor), reechilibrarea terapeutică a raportului acizi aminaţi ramificaţi/acizi aminaţi aromatici din cadrul hiperaminoacidemiei, reducerea producerii intestinale a amoniacului, corectarea hipoalbuminemiei, hipoprotrombinemiei şi a anemiei sînt măsuri care se îmbină cu terapia de bază a bolnavilor.

Complicaţiile şi manifestările morbide asociate în evoluţia diferitelor afecţiuni imunopatologice digestive cer la rîndul lor atenţia terapeutică corespunzătoare. Peste 100 de complicaţii au fost identificate în colita

Scanned with OKEN Scanner

ulceroasă şi boala Crohn, incluzind eritemul nodos, artrita, spondilita anchilopoetică, hepatita cronică activă, pericolangita, anemia hemolitică autoimună, miopericardita, nefrolitiaza etc. Situaţiile morbide intricate necesită un tratament complex, chiar pentru rezolvarea bolii de bază.

De altfel, însuşi caracterul cronic, evoluţia de lungă durată, cu remisiuni şi recidive a imunopatiilor digestive, cu răsunet asupra tuturor sistemelor — nutriţional, endocrin, nervos etc. — imprimă integrarea tratamentului imunotrop într-un complex de măsuri ce vizează prevenirea sau rezolvarea manifestărilor asociate bolii de bază sau a complicaţiilor acesteia.

1.3. Posologia

Medicaţia imunotropă, în majoritatea cazurilor imunodepresivă (în etapa actuală), intervine asupra înmulţirii celulare în general, a unor linii şi clone celulare în plin avint proliferativ în special. Aici se cuprind însă nu numai leucocitele, dar şi epitelii în regenerare. Factorii terapeutici menţionaţi afectează întregul sistem imunitar şi nu numai manifestările locale digestive. În aceste condiţii, alegerea posologiei adecvate, care să corecteze dereglarea imunitară, dar să producă minime efecte secundare nocive, este esenţială. Iniţial au fost folosite doze mari de imunodepresive — 2, 3, 4 mg/kgc/zi azatioprină, ca în prevenirea respingerii grefelor cu care a fost asemănat procesul patogen; efectele secundare nocive au depăşit eficienţa şi au determinat stoparea tratamentului. Se poate adăuga şi exemplul prednisonului ş.a.

Ţinînd seama de faptul că intervenţia terapeutică de remodulare a răspunsului imun trebuie să fie continuată o lungă perioadă de vreme, cu eventuale reluări, pentru a menţine rezultatele obţinute, dozele de imunodepresie trebuie să fie moderate. Deşi în unele afecţiuni şi cazuri se poate începe cu doze mari — prednison 40—60 mg/zi, azatioprină 150—250 mg/zi, salazopirină 3—4 g/zi — este necesar să se ajungă în 2—4 săptămîni la o doză de întreţinere în jurul cifrelor de 15 mg/zi pentru prednison, 100 mg/zi pentru azatioprină, 2 g/zi pentru salazopirină. Exemplele nu sînt limitative.

Dar nu numai atît, chiar posologia de întreţinere este necesar să fie nu rareori modificată în funcţie de evoluţie, complicaţii, toleranţă. Se foloseşte din ce în ce mai frecvent tactica asocierii imunodepresivelor, cel mai frecvent prednison-azatioprină. Tratamentul combinat nu este impus numai de existenţa unor contraindicaţii formale, ci, în primul rind, de cruţarea reciprocă de reacţii adverse care ar putea împiedica continuarea administrării. De cele mai multe ori prednisonul este acela care prin efecte secundare supărătoare determină reducerea dozelor şi suplimentarea cu azatioprină (echivalentul 10 mg prednison = 50 mg azatioprină).

18.4. Durata tratamentului

Deoarece fondul genetic al demodulării imune nu poate fi încă modificat, iar factorii septico-toxici şi alţi factori aleatori declanşatori nu pot fi întotdeauna neutralizaţi, tratamentul imunotrop ar trebui să fie aplicat indefinit. Totuşi, caracterul complex, polivalent al intervenţiei terapeutice îngăduie ca perioadele de tratament imunotrop să aibă durate variabile. Astfel, dacă în

Scanned with OKEN Scanner

hepatita cronică acută el durează 3—5 ani (pînă la inactivarea procesului), în colita ulceroasă se limitează la perioade de 1—3 luni întrerupte de lungi remisiuni (1—3 ani), asigurate de cura de întreţinere cu salazopirină. În alte afecţiuni el se aplică episodic (enteropatii glutenice) sau nu se prescrie (gastrita cronică atrofică).

În scopul stabilirii duratei etapei de intervenţie terapeutică imunotropă — durată care nu poate fi niciodată introdusă în formule tip — este necesară înregistrarea periodică a unor parametri; de altfel, investigarea acestora continuă şi postterapeutic, pentru a surprinde la timp eventuala apariţie a recidivelor şi a prescrie o nouă etapă de tratament. Deşi sistemul de urmărire diferă de la boală la boală, el cuprinde în mod obligatoriu:

— parametrii imunologici (umorali, celulari, tisulari);

— parametrii morfofuncţionali (biofizici, biochimici);

— parametrii clinici (obiectivi, subiectivi).

Astfel investigaţi, bolnavii nu sînt expuşi nici curelor prelungite inutil, nici întreruperilor precoce, nici recidivelor. Cel mai mare prejudiciu este adus bolnavilor printr-un schematism („didactic"), prin exces de zel terapeutic, ca şi prin scepticism şi teamă.

18.5. Raportul risc-beneficiu

Fără îndoială, în toate domeniile medicale nu există beneficiu terapeutic fără risc nociv. Variaţiile valorii raportului beneficiu/risc se înscriu de la idealul infinit pînă la minimul admis = 1 (valorile sub 1 sînt de domeniul medico-legal). Şi în tratamentul imunotrop din patologia digestivă există variaţii previzibile acceptabile şi neacceptabile (dar şi imprevizibile) ale acestui raport. Variaţiile lui în zona acceptabilului sînt determinate de cunoaşterea incompletă a demodulării imune patologice, de dificultăţile de apreciere a ponderii acesteia în contextul morbid, ori de stăpînire încă fragmentară a actului terapeutic.

Dacă în capitolele precedente am concretizat intervenţia terapeutică în unele formule cu caracter complex şi variabil, justificate fiziopatologic şi farmacodinamic, nu trebuie înţeles că acestea se înscriu întotdeauna optimal în zona acceptabilului din valorile raportului beneficiu/risc. Ele exprimă o poziţie de mijloc care se adresează majorităţii cazurilor şi momentelor evolutive. Numai experienţa bazată pe urmărirea evoluţiei parametrilor obiectivi în cursul tratamentului permite acomodarea factorilor terapeutici, în aşa fel încît beneficiul să fie maxim, iar riscul minim. Este de asemenea important de apreciat eficienţa intervenţiei terapeutice nu atît sau nu numai prin rezultatele obţinute imediat, ci mai ales prin durabilitatea ei. Trebuie apreciată eficienţa globală a intervenţiei terapeutice; estimarea unei singure laturi — imunitară umorală sau celulară, histologică, funcţională, clinică — nu este suficientă, ba poate fi chiar nocivă, coborînd valoarea raportului beneficiu/risc.

Îmbinarea strategiei cu tactica în corectarea terapeutică a devierilor morbide caracteristice imunopatiilor digestive este tot atît de necesară şi actuală în obţinerea unor rezultate optime, ca în orice acţiune ce se adresează unor procese complexe şi de lungă durată, indiferent de natura lor. Previzibilul în beneficiu poate fi crescut, iar imprevizibilul în risc poate fi redus.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie selectivă

1. ALLARD CHRISTIAN, *Les hepatites croniques et les cirrhoses dues au virus non A non B*, Teză de doctorat Lyon, 1980.
2. ANDRÈ C., *Passage des antigenes à travers la barriere intestinale et pathologie digestive*, Med. Hyg., 1980, **38**, *1363*, 279—281.
3. BABEȘ, V., *Virusurile hepatitice*, Edit. Academiei, București, 1983.
4. BANCIU T., STROE, A., OCICA O., ANCUSA L., *Aprecierea participării mecanismului imun în hepatopatia alcoolică prin testul rozetei E*, Al IV-lea Congres național de gastroenterologie, Vol. rezumatelor, București, 1981.
5. BAZIN H., *Le système immunologique du tractus intestinal*, Med. Hyg., 1982, **40**, *1482*, 2849—2857.
6. BEHRENS U., PARONETTO F., *Studies on „liver specific" antigens*, Gastroenterology, 1979, **77**, *5*, 1045—1052.
7. BERCEANU ȘT., PĂUNESCU E., *Biologia și patologia imunității*, Edit. Academiei, București, 1981.
8. BERTOLO A., GENTILI F., VACCARO R., *Immunoregulatory T cells in varicella*, N. Engl. J. Med., 1982, **307**, *20*, 1271—1272.
9. BOCA A., BORDEIANU A., NICOLAESCU T., *La mise en évidence de l'AgHBs dans des sections histologiques obtenues par les ponctions biopsies hepatiques chez les malades avec des hepatopathies chroniques*, Rev. Roum. Physiol., 1982, **19**, *3*, 211—217.
10. BOCKUS M., Gastroenterology, Saunders, Philadelphia & London, 1963.
11. BOOKMAN M., BULL D., *Characteristics of isolated intestinal mucosal lymphoid cells in inflamatory bowel disease*, Gastroenterology, 1979, **77**, *3*, 503—510.
12. BORDEA M., NICOLAESCU T., *Intradermoreacția cu PHA în paralel cu testul TBL la bolnavii cu hepatopatii cronice*, Viața med., 1982, **29**, *12*, 541—544.
13. BROWN W. R., *Relationships between immunoglogulins and the intestinal epithelium*, Gastroenterology, 1978, **75**, *1*, 129—138.
14. BULLEN A. W., *Diagnostic usefulness of plasma carcinoembrionic antigen in acute and chronic liver disease*, Gastroenterology, 1977, **73**, *4*, 673—678.
15. BULIGESCU L., *Bolile ficatului, căilor biliare și pancreasului*, Edit. medicală, București, 1981.
16. CAJAL N., BABEȘ V., *Plurietiologia hepatitelor virale*, Seminarul Șt. S. Nicolau, București, 1978.
17. CHISARI F., *Regulation of human lymphocyte function by a soluble extract from normal human liver*, J. Immunol., 1978, *212*, 1279.
18. CHISARI F., *Dysfunctional cellular and molecular imunoregulation in viral hepatites B*, Second U.S.—Romanian Conference on Biomedical Research (Immunology), 10—12 Nov., 1980, Bucharest.
19. CHISARI F., *Liver-specific protein in perspective*, Gastroenterology, 1980, **78**, *1*, 168—170.
20. CHU A. C., *Monoclonal antibodies in dermatology*, J. Roy. Soc. Med., 1983, **76**, *1*, 1—4.
21. COCHRANE A., EDDLESTON A., WILLIAMS R., *Lymphocyte cytotocity for isolated hepatocyes in alcoholic liver disease*, Gastroenterology, 1977, **72**, *5*, 918—923.
22. COCHRANE A., MOUSSOUROS A., SMITH A., PORTMANN B., EDDLESTON A., WILLIAMS R., *Lymphocyte cytotoxicity in chronic active hapatitis: effect of therapy and correlations with clinical and histological changes*, GUT, 1978, **19**, *4*, 308—314.
23. CONGY F., WANG A., MOULIAS R., *L'immunology clinique du sujet âgé*, Med-Hyg., 1982, **40**, **1471**, 1858—1864.
24. CURTIS L., EDGINGTON T., *Differential sensitivity of lymphocyte subpopulations to suppression by low density lipo-*

Scanned with OKEN Scanner

protein inhibitor, an immunoregulatory human serum low density lipoprotein, J. clin. Invest., 1979, **63**, *1*, 193.
25. CZAJA A. J., AMMON H. V., SUMMERSKILL W. H. J., *Clinical features and prognosis of severe chronic active liver disease (CALD) after corticosteroid induced remission*, Gastroenterology, 1980, **78**, *3*, 518.
26. DEJICA D., *Imunopatologia colonului*, Al IV-lea Congres national de gastroterologie, vol. rezumate, Bucureşti, 1981.
27. DOPP A., MUTCHNICK M., GOLDSTEIN A., *Thymosin dependent T-lymphocyte response in inflamatory bowel disease*, Gastroenterology, 1980, **79**, *2*, 276.
28. DOSCH H. M., JASON J., GELFAND R., *Transient antibody deficiency and abnormal T supressor cells induced by phenitoin*, N. Engl. J. Med., 1982, **306**, *7*, 406—409.
29. DUMITRAŞCU D., *Mecanisme imunitare în enteropatii*, Al IV-lea Congres naţional de gastroenterologie, vol. rezumate, Bucureşti, 1981.
30. FACHINI A., STEFANINI G., BEMARDI M., MIGLIO F., GASBARRINI G., LABO S., *Lymphocytotoxicity test against rabbit hepatocytes in chronic liver diseases*, GUT, 1978, **19**, *3*, 189—193.
31. FARGION S., SANGALLI G., FIORELLI G., *Peripheral blood and liver tissue T and B lymphocytes in hepatites B virus (HBV)*, Gastroenterology, 1978, **74**, *1*, 160.
32. FIASE R., LURHUMA A., MASSON P., DIVE C., *Signification clinique des complexes immuns circulants dans la maladie de Crohn*, Acta gastreoent. belg., 1978, **41**, *5—6*, 319—328.
33. GEBBERS J., OTTO H. F., *Evidence for local immune complexes in ulcerative colitis*, Acta gastroent. belg, 1978, **41**, *5—6*, 329—350.
34. GERBER M., SARNO E., VERNACE S., *Immune complexes in hepatocytic nuclei of HBAg-positive chronic hepatitis*, N. Engl. J. Med., 1976, **294**, *17*, 922—25.
35. GEUBEL A., KELLER R., SUMMERSKILL W., DICKSON E., TOMASI T., SHORTER R., *Lymphocyte cytotoxicity and inhibition studied with autologous liver cells observations in chronic active liver disease and the primary biliary cirrhosis syndrome*, Gastroenterology, 1976, **71**, *3*, 450—456.
36. GHEŢIE V., *Semnale şi receptori în imunologie*, Edit, ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1977.
37. GIACOSA A., BAROCCI S., CHELI R., *HLA and circulating immunocomplexes in celiac disease: a familial study*, Abstr. Book, 7th World Congresse of Gastroenterology, Stockholm, 1982.
38. GIANNI L., Di PADOVA F., ZUIN M., PODDA M., *Bile acid induced inhibition of the lymphoprolipherative response to phytohemaglutinin and pokeweed mitogen an in vitro study*, Gastroenterology, 1980, **78**, *2*, 231—235.
39. GITNIK G., *Non-A non-B hepatitis*, Perspect. viral hep., 1981, **1**, *1—9*.
40. GONZALES C., COCHRANE A. M. G., EDDLESTON Al. W. F., WILLIAMS R., *Mechanisms responsable for antibody dependent cell mediated cytotoxicity to isolated hepatocytes in chronic active hepatitis*, GUT, 1979, **20**, *4*, 385—388.
41. GOODACRE R., DAVIDSON R., SINGAL D., BIENENSTOCK J., *Morphologic and functional characteristic of human intestinal lymphoid cells isolated by a mechanical technique*, Gastroenterology, 1979, **76**, *2*, 300—308.
42. HALPEREN B., *Le macrophage, cellule pivot de l'immunité antitumorale*, Med. Hyg., 1976, **34**, *1177*, 61—62.
43. HEATLEY R., DANIS V., HUGHES L., *Changes in vitro immunoglobulin production by peripheral blood lymphocyte from patients with inflammatory blood bowel disease*, Abstr. Book, 7th World Congress of Gastroenterology, Stockholm, 1982.
44. HILLIS W., HILLIS A., BIAS W., WALKER W., *Associations of hepatitis B surface antigenemia with HLA locus B specificities*, N. Engl. J. Med., 1977, **296**, *23*, 1310—1314,
45. HOFSTETTER J. R., TORRIANI S., *Clinique de la maladie de Crohn*, Med. Hyg., 1982, **40**, *1484*, 3093—3101.
46. HOPF U., SCHAEFER H., HESS G., MEYER zum BUSCHENFELDE K., *In vivo uptake of immune complexes by parenchimal and non parenchimal liver cells in mice*, Gastroenterology, 1981, **80**, *2*, 250—259.
47. HUSER H. J., *Aspects immunologiques de la maladie de Biermer*, Med. Hyg., 1980, **38**, *1363*, 302—304.
48. ISHIHARA K., NAGAI S., YOSHIDA T., ICHIDA F., *Predominant role of T cell mediated cytotoxicity in liver cell injury of viral hepatitis*, Abstr. XI Int. Congr. Gastroent, Hepatogastroent. 1980, Suppl.
49. JAMES S., ELSON C., JONES E., STROEBER W., *Abnormal regulation of immunoglobulin syntesis in vitro in primary biliary cirrhosis (PBC)*, Gastroenterology, 1980, **79**, *2*, 242—254,
50. JENSEN, D. M., McFARLANE I. G., PORTMANN B. S., EDDLESTONN A. L. W. F., WILLIAMS R., *Antibodies against a liver membrane Antigen in acute*

Scanned with OKEN Scanner

TOMA NICOLAESCU

IMUNOPATOLOGIA TUBULUI DIGESTIV. Fiziopatologie. Diagnostic. Tratament.
DIGESTIVE IMMUNOPATHOLOGY. Psyslopathology. Diagnosis. Treatment.

Editura Academiei Republicii Socialiste România. Bucureşti, 1984, 176 p.

Advances in the knowledge of the normal and pathological gut and the development of immunology as well as their beneficial mutual influences underly this monograph. The book is divided into three parts — physiopathology, diagnosis and treatment. Theoretical and practical problems are posed pertaining to chronic digestive diseases with immunological pathogenesis : chronic active hepatitis, chronic gastritis, glutenic enteropathy, Crohn disease, ulcerative colitis. The digestive illness of system immunodeficiency is also treated.

Immunopathogenesis of the digestive chronic disease is based on the demodulation of the immune response, determined by the lymphocytic inbalance between T-cells. The deficiency of the T-suppressor lymphocyte, a consequence of genetic and/or environmental factors is followed by hyperactivity of the T-helper- and B-lymphocyte, as well as by an increase in number and action of the T-cytotoxic cells. Immunoaggression is initiated and perpetuated ; the chronic disease thus sets in.

In liver, intestinal or colonic diseases diagnosis is dominated by tests of humoral and cellular immunoreactivity: serum immunoglobulins, autoantibodies, viral markers, rosette, blast lymphocytic transformation. An important place is reserved for the immunopathologic investigation of the affected tissues (endoscopic and needle biopsy) ; immunoaggression on the digestive epithelium is thus well expressed. Biochemical, endoscopic and radiologic explorations of the gut are also performed and results are corroborated with those of the immunological and pathological investigations.

Treatment is therefore dominated by immunodepressive agents — prednisone, azathioprine — in chronic active hepatitis, ulcerative colitis and Crohn disease. Substitutive treatment in chronic atrophic gastritis (with Biermer anaemia) and antigen elimination in coeliac disease is also presented. Special attention is granted to the prevention, recognition and treatment of recurrences.

Prevailing ideas in this "digestive immunopathology" are based on the personal experience of the author as well as on facts and discussions presented at recent international and national congresses of gastroenterology and immunology.

Scanned with OKEN Scanner

Contents

Part I — PHYSIOPATHOLOGY

1. **General Physiology of Immunity (with the contribution of Marilena Bordea, M.D.)** 17
1.1. Immunity system 17
1.1.1. Immunity system concept . . 17
1.1.2. Immunity ontogenesis. 18
1.1.3. Cellular component — structure and function 19
1.1.3.1. Monocytic line 19
1.1.3.2. Lymphocytic line 20
1.1.4. Humoral component — structure and function. 23
1.1.4.1. Immunoglobulins — antibodies. . 23
1.1.4.2. Molecular mediators (monokines, lymphokines, others) 26
1.1.4.3. Complement 27
1.1.5. Antigens — antigenicity 27
1.1.5.1. Viral antigens (A, B, NANB) 28
1.1.5.2. Embryonary antigens (AFP, CEA) 28
1.1.5.3. Autoantigens 29
1.2. Control of the immune response 29
1.2.1. Immune cellular response . . 30
1.2.1.1. Macrophage-lymphocyte relations. 30
1.2.1.2. Interlymphocyte relations . . 30
1.2.1.3. Cell-mediated cytotoxicity . . 31
1.2.2. Immune humoral response . . . 31
1.2.2.1. Plasma cell functions 32
1.2.2.2. Antigen-antibody relationship . 32
1.2.2.3. Complement contribution . . . 32
1.2.3. Modulation of the immune response 33

2. **The Digestive Component of the Immunity System** 37
2,1. Intestine, organ of immunity . 37
2.1.1. Lymphoid formations. 37
2.1.2. Immunoglobulins secretion . . 38
2.1.3. Enteral immunity barrier . . . 38
2.2. The liver, organ of immunity 39
2.2.1. Clearance of antigens and immune complexes 39
2.2.2. Secretion and recirculation of immunoglobulins 39

3. **General Physiopathology of immunity** 41
3.1. Immunodeficiency 41
3.1.1. Cellular immunodeficiency . . 41
3.1.1.1. T-lymphocyte immunodeficiency 42
3.1.1.2. B-lymphocyte immunodeficiency 43
3.1.1.3. Macrophage immunodeficiency . 43
3.1.2. Humoral immunodeficiency . . 44
3.1.2.1. Immunoglobulins deficiency . 44
3.1.2.2. Complement deficiency 44
3.2. Immunoaggression. 45
3.2.1. Humoral immunoaggression . . 45
3.2.1.1. Antibodies genesis 46
3.2.1.2. Immunoaggression by immune complexes 46
3.2.2. Cellular immunoaggression . . 47
3.2.2.1. Direct cellular immunoaggression 48
3.2.2.2. Antibodies-mediated cellular immunoaggression 48
3.3. Demodulation of the immune response 49
3.3.1. Intervention sites. 49
3.3.1.1. T-lymphocyte 49
3.3.1.2. B-lymphocyte 50
3.3.2. Intervention factors 50
3.3.2.1. Genetic determinism of immune demodulation 50
3.3.2.2. Plasmatic factors 51
3.3.2.3. Exogenous determining factors. 51
3.3.2.4. Nutrition factors 52

4. **Digestive Immunity Physiopathology** 53
4.1. Primary immunodigestive abnormalities 53
4.1.1. Cellular proliferation 53
4.1.1.1. Cytolytic cells 53
4.1.1.2. Plasma cells 53
4.1.1.3. Macrophages 54
4.1.2. Lymphocyte ratio alterations (in blood and tissues) 54
4.1.3. Antibody-genesis alterations (in blood and tissues) 54

Scanned with OKEN Scanner

4.2. Immunity mechanism of chronicity 54
4.2.1. Parenchymal dystrophy 55
4.2.1.1. Autoantigens 55
4.2.1.2. Heteroantigens 56
4.2.2. Mesenchymal activation . . . 56
4.2.3. Selfperpetuation (immunodeficiency and immunoaggression) . 57
4.3. Secondary immunodigestive changes 57
4.3.1. The gut in system hyperplasias 57
4.3.2. The intestine in system immunodeficiency 58

5. General Means of Investigation and Intervention 59

5.1. Principles of investigation . . . 59
5.1.1. Approach to immunity lines . 59
5.1.1.1. Immunocellular response . . . 59
5.1.1.2. Immunohumoral response . . . 60
5.1.1.3. Markers of etiopathogenic factors 60
5.1.2. Approach to several aspects of the immunopathological process (morphological, functional-biochemical, clinical) 60
5.1.3. Periodical reiteration of the investigations. (pretherapeutical, intratherapeutical, posttherapeutical) 61
5.1.4. Synthesis 62
5.2. Factors of intervention (therapeutic correction) 63
5.2.1. Immunotropic intervention . . 63
5.2.2. Organotropic intervention . . . 63

Part II — DIAGNOSIS

6. Symptoms and Clinical Signs in Digestive Immunopathology . . . 67

6.1. Symptoms and unspecific general signs 67
6.1.1. Physical and psychical astenia 67
6.1.2. Weightloss 67
6.1.3. Fever 68
6.2. Immunity specific signs and symptoms 68
6.2.1. Skin changes. 68
6.2.2. Splenomegaly 68
6.2.3. Hemorrhagic syndrome 68
6.3. Specific digestive clinical signs and symptoms 68
6.3.1. Dyspeptic syndrome 68
6.3.2. Abdominal pain. 68
6.3.3. Diarrhea 69
6.3.4. Denutrition 69
6.3.5. Jaundice 69
6.3.6. Liver changes 69

7. Paraclinical Investigation in Digestive Immunopathology . . 70 (with the contribution of Marilena Bordea, M.D.) . . . . . .

7.1. Immuno-cellular response . . . 70
7.1.1. Identification of lymphocyte subpopulations 70
7.1.1.1. Rosette technique 70
7.1.1.2. Monospecific sera 72
7 1 2. Lymphoblastic transformation 72
7.1.3. Cell-migration inhibition (leucocytes, macrophages) 73
7.1.4. Skin tests 74
7.1.5. Other tests 74
7.2. Immuno-humoral response . . . 75
7.2.1. Serum protein electoforegram . 75
7.2.2. Serum immunoglobulins (Ig). . 76
7.2.3. Autoantibodies 76
7.2.3.1. Polymerized anti-albumin antibodies 76
7.2.3.2. Anti-nucleus antibodies . . . 77
7.2.3.3. Anti-mitochondrium antibodies. 77
7.2.3.4. Hepato-renal microsome antibodies 77
7.2.3.5. Anti-immunoglobulin antibodies 77
7.2.3.6. Anti-smooth muscle antibodies 78
7.2.3.7. Other antibodies 78
7.2.4. The complement 78
7.2.5. Detection of immunocomplexes 79
7.3. Antigens and viral markers . 79
7.3.1. Antigens 79
7.3.1.1. α-fetoproteins 79
7.3,1.2. Carcinoembryonic antigen . . . 80
7.3.1.3. Hepatic hyalin 80
7.3.1.4. Liver specific protein 80
7.3.2. Viral markers. 80
7.4. Hematologic picture 81
7.4.1. Complete hemogram 81
7.4.2. Erythrocyte sedimentation rate 81
7.5. Secretory digestive function . . 82
7.5.1. Acid gastric secretion 82
7.5.2. Intrinsic factor secretion . . . 82
7.5.3. Enzyme secretion. 82
7.5.4. Intestinal protein secretion . . 83
7.6. Intestinal absorption 83
7.6.1. Coprologic examination . . . 83
7.6.2. Lipid absorption 84
7.6.3. Glucide absorption 84
7.7. Liver functionality 85
7.7.1. Synthesis (albumins, protein, cholesterol, lipoprotein) 85
7.7.2. Conjugation and transfer . . . 86
7.7.3. Enzymes 86
7.8. Needle biopsy of the liver . . 87
7.9. Gastrointestinal endoscopy and endobiopsy. 88
7.9.1. Gastric endoscopy and endobiopsy 88
7.9.2. Intestinal endoscopy and endobiopsy 88
7.9.3. Colon endoscopy and endobiopsy 89

Scanned with OKEN Scanner

7.10. Imaging techniques 89
7.10.1. Radiological investigation. . 89
7.10.2. Hepatosplenic scintigram . . . 90
7.10.3. Hepatosplenic echographic exploration 90

8. **Diagnosis of Chronic Liver Diseases** 91
8.1. Markers of etiological agents . 91
8.1.1. HB virus 92
8.1.1.1. HBsAg — HBsAb 92
8.1.1.2. HBeAg—HBeAb 93
8.1.1.3. HBeAg — HBeAb 93
8.1.2. NANB virus 93
8.1.3. Hepatic hyalin 95
8.1.4. Embryonic antigens 95
8.1.4.1. α-fetoprotein 96
8.1.4.2. Carcinoembryonic antigen . . . 96
8.2. Blood changes in immunoreaction 96
8.2.1. Gammaglobulinemia immunoaggression 97
8.2.1.1. Immunoglobulins 97
8.2.1.2. Autoantibodies 98
8.2.1.3. Immune complexes, complement 101
8.2.2. Lymphocytic balance 102
8.2.2.1. "E"-Rosette test 102
8.2.2.2. Monoclonal antibodies test . .102
8.2.2.3. Lymphoblast transformation test 102
8.2.2.4. Skin reactions 102
8.3. Liver changes in the immune reaction 104
8.3.1. Lymphoplasmocytic infiltrate .105
8.3.1.1. T Lymphocyte 105
8.3.1.2. B Lymphocyte-plasmocyte . .105
8.3.1.3. Kupffer cell 105
8.3.2. Antigens and antibodies (viral, hyaline, biliary) 106
8.3.3. Piecemeal necrosis 107
8.4. Secondary alterations of the liver functions 107
8.4.1. Synthesis reduction 108
8.4.2. Transfer function reduction . .108
8.4.3. Enzyme changes 108
8.4.4. Portosystemic hemodynamic modifications 109
8.5. Dynamics of the immune reactions in chronicization 109
8.5.1. Immuno-humoral response . .109
8.5.2. Immuno-cellular response . . .110
8.5.3. Demodulation and chronicity .111
8.6. Correlations in diagnosis 112
8.6.1. Immuno-functional correlations 112
8.6.2. Immunostructural correlations 112
8.6.3. Immuno-clinical correlations. .113

9. **Diagnosis of Chronic Immune Gastroenteropathies** 114
9.1. Chronic atrophic gastritis with and without Biermer anemia .114
9.1.1. Production, revealing and intervention of anti-cell antibodies 114
9.1.2. Alterations in gastric structure and secretory function . . . 115
9.2. Glutenic enteropathy. 116
9.2.1. Gluten as immuno-reacting factor 117
9.2.1.1. Gluten antigenicity 117
9.2.1.2. Serum and enteral immunoglobulins 117
9.2.1.3. Antigluten antibodies 117
9.2.1.4. Immune complexes 118
9.2.1.5. Immune cellular response . .118
9.2.2. Secondary malabsorption . . .118
9.2.2.1. Structural substratum 118
9.2.2.2. Malabsorption complexity . . .118
9.2.2.3. Diagnosis investigations 119

10. **Diagnosis of Chronic Nonspecific Colitis** 120
10.1. Changes of the immune response 120
10.1.1. Antigens, antibodies, immune complexes. 120
10.1.2. Lymphocytic subpopulations .121
10.2. Ulcerative colitis 123
10.2.1. Histological changes 123
10.2.2. Radiological and endoscopic features 124
10.2.3. Clinical picture 125
10.3. Granulomatous enterocolitis (Crohn disease) 125
10.3.1. Histological changes 125
10.3.2. Endoscopic and radiologic aspects 126
10.3.3. Clinical picture 127

11. **Diagnosis of Immune System Enteropathies** 128
11.1. Enteropathic deficiency of immunoglobulins 128
11.1.1. Hypogammaglobulinemia . . .128
11.2.1. The malabsorption syndrome 129
11.2. Alpha-heavy-chain disease . .129
11.2.1. Pathological immunoglobulins .129
11.2.2. Intestinal lesion 130
11.2.3. Clinical picture 130

Part III — TREATMENT

12. **Therapeutical Remodulation of the Pathological Immunoreaction** 133
12.1. Neutralization of triggering and maintenance factors 134
12.1.1. Antiviral agents: biological, chemical 134
12.1.2. Antibacterial agents; sulfamides, antibiotics, metronidazole . . 135
12.1.3. Omission of noxious foodstuffs.135
12.1.4. Surgical exclusion 135
12.2. Stimulation of deficient cell-line 135
12.2.1. Levamisole. 136
12.2.2. Transfer factor 136
12.2.3. Interleukine 2 136

Scanned with OKEN Scanner

12.2.4. Hydantoin 136
12.3. Immunodepression 136
12.3.1. Prednisone 136
12.3.2. Azathioprine 137
12.3.3. Antimitotics 138
12.3.4. Associations (mixed immunodepressive treatment) 139

13. **Therapeutic Integration** 140

13.1. Maintenance therapy 140
13.1.1. Nutritional equilibration . .140
13.1.2. Hydroelectrolytic equilibration 140
13.1.3. Vitamin therapy 141
13.2. Functional digestive therapy .141
13.2.1. Enzyme substitution 141
13.2.2. Exclusion of nocuous aliments 141
13.2.3. Compensation of intestinal losing 141
13.2.4. Reduction of enteral hypermotility 142
13.2.5. Equilibration of bacterial flora142
13.2.6. Self intoxication control . . .142
13.3. Surgical treatment 142

14. **Treatment of Chronic Liver Diseases** 143

14.1. Prednisone 143
14.1.1. Action: immunotropic, antiinflammatory, hormonal, metabolic 143
14.1.2. Indications and contraindications 144
14.1.3. Posology: dosage, duration, checking 144
14.1.4. Effects: early and late . . .145
14.1.5. Failure and complications . .146
14.2. Azathioprine 146
14.2.1. Action: immunotropic, antiinflammatory 147
14.2.2. Indications and contraindications 147
14.2.3. Posology: dosage, duration, checking 147
14.2.4. Effects: early and late 147
14.2.5. Failure and complications . . .147
14.3. Prednisone + Azathioprine . .148
14.3.1. Advantages, indications 148
14.3.2. Posology. 148
14.3.3. Efficiency 148
14.4. Levamisole. 149
14.5. Transfer factor 149
14.6. Interferone. 149
14.7. Adeninarabinoside 149

15. **Treatment of the Chronic Atrophic Gastritis** 151

15.1. Immunotropic treatment . . .151
15.2. Substitutive treatment 151
15.2.1. Hydrochloric acid-pepsin . . .151
15.2.2. Cobalamine 152

16. **Treatment of Glutenic Enteropathy** 153

16.1. Regimen without gluten . . .153
16.2. Prednisone therapy 153
16.3. Anti-infectious therapy 153
16.4. Nutritional equilibration . .154

17. **Treatment of Chronic Unspecific Colitis** 155

17.1. Therapy motivation 155
17.2. Immunotropic treatment . . .156
17.2.1. Cortisonics 156
17.2.2. Azathioprine 157
17.2.3. Levamisole 157
17.3. Antiinfectious treatment . . .157
17.3.1. Salazopyrine 157
17.3.2. Metronidazole 158
17.4. Mixed treatment 158
17.4.1. Prednisone — salazopyrine . .158
17.4.2. Prednisone — azathioprine . .158
17.5. Regimen 158
17.6. Surgery 159

18. **General Tactics of Therapy** . . .160

18.1. Immune component share in therapeutics 160
18.2. Complex approach 161
18.3. Posology. 162
18.4. Duration of treatment 162
18.5. Advantages versus risks . . .163

Redactor: SILVIA DINESCU
Tehnoredactor: AUREL BUDNIC

Bun de tipar: 25. X. 1984. Format: 16/70 × 100.
Coli de tipar: 11. Planşe: 8. C. Z. pentru biblioteci mari şi mici: 616.33/36 — 097

c. 786—I. P. „Informaţia"
str. Brezoianu nr. 23—25,
Bucureşti

Scanned with OKEN Scanner